



**HAL**  
open science

# Utilisation de l'aromathérapie dans le cancer du sein : état des lieux et perspectives

Gaëtan Laurent

► **To cite this version:**

Gaëtan Laurent. Utilisation de l'aromathérapie dans le cancer du sein : état des lieux et perspectives. Sciences pharmaceutiques. 2022. dumas-03930475

**HAL Id: dumas-03930475**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03930475>**

Submitted on 9 Jan 2023

**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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0  
International License

## THÈSE

PRESENTÉE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA  
FACULTÉ DE PHARMACIE DE MARSEILLE

**LE 13 DÉCEMBRE 2022**

PAR

Monsieur **Gaëtan LAURENT**

Né le 26 Avril 1994 à Brou Sur Chantereine (77)

EN VUE D'OBTENIR

**LE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**UTILISATION DE L'AROMATHÉRAPIE DANS LE  
CANCER DU SEIN : ÉTAT DES LIEUX ET  
PERSPECTIVES**

**JURY :**

Président : Docteur Raphaëlle FANCIULLINO

Membres : Docteur Bertrand POURROY  
Docteur Thierry GARNIER

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

### ADMINISTRATION :

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

### DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

### PROFESSEURS

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

## MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

Mme Odile RIMET-GASPARINI  
Mme Pascale BARBIER  
Mme Manon CARRE  
M. Gilles BREUZARD  
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA  
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,  
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pierre REBOUILLON  
M. Emmanuel CAUTURE  
Mme Véronique ANDRIEU  
Mme Marie-Pierre SAVELLI

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

M. Jérémy MAGALON  
Mme Carole SIANI  
Mme Muriel MASI

## ENSEIGNANT CDI

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

## A.H.U.

PHARMACOTECHNIE

Mme Mélanie VELIER

**DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE**  
Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

## PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE  
Mme Laurence CAMOIN-JAU  
Mme Florence SABATIER-MALATERRE  
Mme Nathalie BARDIN  
M. Romaric LACROIX

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN  
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET  
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

## MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE

M. Edouard LAMY  
Mme Alexandrine BERTAUD  
Mme Claire CERINI  
Mme Edwige TELLIER  
M. Stéphane POITEVIN  
Mme Sandra GHAYAD

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Aurélie LEROYER  
Mme Sylvie COINTE

MICROBIOLOGIE

Mme Anne DAVIN-REGLI  
Mme Véronique ROUX  
M. Fadi BITTAR  
Mme Isabelle PAGNIER  
Mme Sophie EDOUARD  
M. Seydina Mouhamadou DIENE

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE

Mme Carole DI GIORGIO  
M. Aurélien DUMETRE  
Mme Magali CASANOVA  
Mme Anita COHEN

BIOLOGIE CELLULAIRE  
BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE

Mme Anne-Catherine LOUHMEAU  
Mme Alexandra WALTON

## A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Amandine BONIFAY

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

PRATIQUE OFFICINALE

Mme Emmanuelle TONNEAU-PFUG

## DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

## PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION

Mme Catherine BADENS

CHIMIE PHYSIQUE - PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES

M. David BERGE-LEFRANC

CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE

M. Pascal RATHELOT  
M. Maxime CROZET

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE

M. Patrice VANELLE  
M. Thierry TERME

## MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL M. Quentin ALBERT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER M. Mathieu CERINO
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC M. Pascal PRINDERRE
CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN M. Elnur GARAYEV

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

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ETHIQUE	Mme Laurie PAHUS
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA
DISPOSITIFS MEDICAUX	Mme Valerie MINETTI-GUIDONI

**DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE**

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

**PROFESSEURS**

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE M. Joseph CICCOLINI
TOXICOLOGIE GENERALE	Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU

**MAITRES DE CONFERENCES**

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD Mme Marie-Anne ESTEVE
PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA Mme Anne RODALLEC M. Nicolas FABRESSE
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Pierre-Henri VILLARD

**A.H.U.**

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	Mme Anaïs MOYON M. Vincent NAIL
-----------------------------	------------------------------------

## CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

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

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 13 décembre 2021



LE DOYEN  
**F. DIGNAT-GEORGE**

## Remerciements

Je tiens dans un premier temps à remercier le docteur Raphaëlle Fanciullino d'avoir accepté la présidence du jury.

Un grand merci au docteur Bertrand Pourroy pour m'avoir proposé ce sujet de thèse et de m'avoir guidé dans mon travail. Je vous remercie également pour le stage à Oncopharma. Ce stage m'a apporté de précieuses connaissances sur les chimiothérapies, connaissances que je mets à profit pour ma pratique officinale.

Au docteur Garnier Thierry, un grand merci pour m'avoir accueilli tout au long de mes stages officinaux et d'avoir accepté de faire parti du jury.

A ma maman, je te remercie de m'avoir soutenu et accompagné durant toutes ces années. D'avoir été là pendant ces longues heures de révisions (je me souviendrai à jamais des révisions de chimie organique) ainsi que de m'avoir motivé et encouragé à faire un métier qui me plaît. Je t'aime fort fort fort ! A mon papa, merci d'avoir été là pour moi pendant mes études et d'être toujours prêt à m'aider. J'ai de la chance de vous avoir tous les deux, je vous aime énormément.

A Stef et ma tata Suzanne, merci d'avoir suivi mes aventures d'étudiant et d'être là pour toutes les aventures à venir. J'ai également hâte de parcourir Tokyo avec vous deux !

A ma Julie, merci d'être ma deuxième moitié de cerveau ! Tu as partagé toutes ces années avec moi, dans les bons moments mais également dans les moments de stress... Tu as su me motiver, me booster à chaque fois que j'en avais besoin. Je t'aime fort !

A mes amis Antho, Marion, Thomas, Julie, Marie, vous aussi je vous aime fort ! Merci pour tous les bons moments que je passe avec vous.

A la Team des Cookies, Cécilia et Bruno. Je n'aurai jamais pu rêver d'une meilleure équipe pour étudier ! Les TP avec mon super binôme, les pauses cookies avec une bombe Corse ainsi que tous les fous rires qu'on a eu en DESU ont fait de nous trois de supers amis. Merci à vous deux.

Merci également à toi Alice, une autre bonne rencontre faite grâce aux études. Tu as toujours été là quand j'avais besoin d'aide dans les études et également pour ma thèse. Merci de m'avoir accordé ta confiance et d'être devenu mon amie.

A Sandrine, depuis de nombreuses années tu m'apprends à jouer de la flûte mais pas seulement. Tu m'as accompagné du lycée jusqu'à mon doctorat. Parfois en seulement 30 min tu as réussi à me faire jouer un morceau, me déstresser et me booster pour affronter les partiels. Merci

A tous les membres de Sine Qua Non et notre chef Cyrille, merci de m'avoir offert une place dans le groupe, de suivre mes aventures pharmaceutiques.

Merci à la Team du Rond-Point de m'avoir accueilli plusieurs années alors que je débutais en officine.

Merci également à la Team Garnier pour m'avoir appris tant de choses pendant les stages et de m'avoir intégré à l'équipe.

Merci à toutes les personnes qui m'ont aidé pour ma thèse, vos conseils, vos relectures et vos encouragements.

Je remercie tous ceux que je n'aurais pas cité mais que je n'oublie pas.

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

# Sommaire

<b><u>LISTE DES ENSEIGNANTS</u></b>	<b>- 3 -</b>
<b><u>REMERCIEMENTS</u></b>	<b>- 9 -</b>
<b><u>SOMMAIRE</u></b>	<b>- 12 -</b>
<b><u>LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES</u></b>	<b>- 15 -</b>
<b><u>LISTE DES ABREVIATIONS</u></b>	<b>- 16 -</b>
<b><u>INTRODUCTION</u></b>	<b>- 17 -</b>
<b><u>LE CANCER DU SEIN</u></b>	<b>- 18 -</b>
<b>1. QU'EST-CE QUE LE CANCER ?</b>	<b>- 18 -</b>
A. ÉTYMOLOGIE ET ORIGINE	- 18 -
B. CLASSIFICATION DES TUMEURS	- 19 -
C. SYMPTOMATOLOGIE	- 19 -
<b>2. QU'EST-CE QUE LE CANCER DU SEIN ?</b>	<b>- 20 -</b>
<b>3. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES DES CANCERS EN FRANCE</b>	<b>- 21 -</b>
A. INCIDENCE ET PREVALENCE	- 21 -
B. FREQUENCE	- 21 -
<b>4. LES BASES DU TRAITEMENT</b>	<b>- 22 -</b>
A. LA CHIRURGIE	- 22 -
B. LA RADIOTHERAPIE	- 23 -
C. LA CHIMIOTHERAPIE	- 24 -
D. L'HORMONOTHERAPIE	- 25 -
<b><u>LES SOINS DE SUPPORT</u></b>	<b>- 27 -</b>
<b>1. TRAITEMENTS CONVENTIONNELS SELON LES RECOMMANDATIONS</b>	<b>- 27 -</b>
A. DOULEUR	- 27 -
B. NAUSEES ET VOMISSEMENTS	- 29 -
C. DIARRHEES	- 30 -
D. MYELOTXICITE	- 31 -
E. ATTEINTES CUTANEO-MUCOSES ET DES PHANERES	- 33 -
▪ Ongles	- 33 -
▪ Cheveux et poils	- 34 -
F. PRISE EN CHARGE PSYCHOLOGIQUE ET AUTRES SOINS DE SUPPORT	- 34 -
<b>2. LES MEDECINES COMPLEMENTAIRES, ALTERNATIVES ET INTEGRATIVES</b>	<b>- 34 -</b>
A. GENERALITES	- 34 -
B. HOMEOPATHIE	- 36 -
▪ Définition	- 36 -
▪ Théorie des médicaments homéopathiques	- 37 -
▪ Les différentes formes des médicaments homéopathiques	- 37 -
C. PHYTOTHERAPIE	- 37 -
▪ Définition	- 37 -
▪ Modes d'utilisation	- 38 -
D. AROMATHERAPIE	- 38 -

<b>1. QU'EST-CE QU'UNE HUILE ESSENTIELLE ?</b>	<b>- 39 -</b>
A. DEFINITION	- 39 -
▪ Propriétés organoleptiques	- 39 -
▪ Chémotype ou chimiotype	- 39 -
B. LES MODES D'OBTENTION	- 40 -
▪ La distillation	- 40 -
▪ L'expression à froid	- 40 -
▪ Les techniques innovantes	- 40 -
C. COMPOSITION D'UNE HUILE ESSENTIELLE	- 42 -
D. CRITERES DE QUALITE D'UNE HUILE ESSENTIELLE	- 42 -
▪ Définition de la plante	- 42 -
▪ Conditions de culture, stockage, transport	- 43 -
▪ Labels présents sur les huiles essentielles	- 44 -
E. REGLEMENTATION	- 46 -
▪ Monopole pharmaceutique	- 46 -
▪ Différents statuts réglementaires	- 46 -
▪ Préparations à base d'huiles essentielles en officine	- 47 -
F. LES DIFFERENTES VOIES D'UTILISATION	- 47 -
▪ Per os	- 47 -
▪ Cutanée	- 48 -
▪ Olfactive / diffusion	- 48 -
▪ Vaginale et rectale	- 48 -
<b>2. PRINCIPALES TOXICITES DES HUILES ESSENTIELLES</b>	<b>- 49 -</b>
A. TOXICITE DES DERIVES MONOTERPENIQUES ET SESQUITERPENIQUES	- 49 -
▪ Carcinogénèse	- 49 -
▪ Toxicités cutanées	- 49 -
▪ Toxicité hépatique	- 50 -
▪ Effets « hormone-like »	- 50 -
▪ Toxicité rénale	- 50 -
▪ Neurotoxicité et effet abortif	- 50 -
▪ Risques d'interactions médicamenteuses	- 50 -
B. RECOMMANDATIONS ET PRECAUTIONS D'UTILISATION	- 51 -
▪ Le nourrisson et l'enfant	- 51 -
▪ La femme enceinte et allaitante	- 52 -
▪ Les épileptiques et patients atteints de pathologies neurologiques	- 52 -
▪ Les asthmatiques	- 53 -
▪ Les patients allergiques	- 53 -

**ASPECT PROSPECTIF : ETUDE « UTOPIA »****- 54 -**

<b>1. DESCRIPTION DE L'ETUDE</b>	<b>- 54 -</b>
<b>2. RESULTATS DE L'ETUDE</b>	<b>- 54 -</b>
A. POPULATION DE L'ETUDE	- 54 -
B. LES HUILES ESSENTIELLES DE L'ETUDE	- 55 -
C. LISTE DES HUILES ESSENTIELLES RETENUES	- 56 -
<b>3. ANALYSE DES RESULTATS</b>	<b>- 59 -</b>
A. PRINCIPALES INDICATIONS DES HUILES ESSENTIELLES RETENUES	- 59 -
▪ Arbre à thé	- 59 -
▪ Citron	- 59 -
▪ Citronnelle	- 59 -
▪ Eucalyptus citronné	- 60 -
▪ Eucalyptus globuleux	- 60 -
▪ Eucalyptus Radié	- 60 -
▪ Géranium rosat	- 60 -

▪ Hélichryse	- 60 -
▪ Lavande aspic	- 60 -
▪ Lavande vraie	- 61 -
▪ Menthe poivrée	- 61 -
▪ Niaouli	- 61 -
▪ Orange douce	- 61 -
▪ Petit grain bigarade	- 61 -
▪ Ravintsara	- 61 -
▪ Thym à linalol	- 61 -
▪ Thym à thujanol	- 62 -
▪ Thym à thymol	- 62 -
B. TOXICITES DES HUILES ESSENTIELLES RETENUES	- 62 -
▪ Arbre à thé	- 62 -
▪ Citron	- 62 -
▪ Citronnelle	- 63 -
▪ Eucalyptus citronné	- 63 -
▪ Eucalyptus globuleux	- 63 -
▪ Eucalyptus Radié	- 63 -
▪ Géranium rosat	- 63 -
▪ Hélichryse	- 63 -
▪ Lavande aspic	- 63 -
▪ Lavande vraie	- 63 -
▪ Menthe poivrée	- 64 -
▪ Niaouli	- 64 -
▪ Orange douce	- 64 -
▪ Petit grain bigarade	- 64 -
▪ Ravintsara	- 64 -
▪ Thym à linalol	- 64 -
▪ Thym à thujanol	- 64 -
▪ Thym à thymol	- 65 -
C. MEDICAMENTS ASSOCIES AUX HUILES ESSENTIELLES RETENUES ET RISQUES D'INTERACTIONS	- 65 -
▪ Arbre à thé	- 65 -
▪ Citronnelle et géranium rosat	- 65 -
▪ Eucalyptus globuleux	- 65 -
▪ Lavande vraie	- 66 -
▪ Menthe poivrée	- 66 -
▪ Niaouli	- 66 -
▪ Thym à linalol	- 66 -
4. SYNTHESE	- 66 -

---

**CONCLUSION** - 69 -

---

**BIBLIOGRAPHIE** - 70 -

---

**SERMENT DE GALIEN** - 75 -

# Liste des tableaux et figures

TABLEAU 1 : EXPRESSION DES MARQUEURS MOLECULAIRES EN FONCTION DU TYPE DE CANCER .....	20 -
TABLEAU 2 : DIFFERENCES ENTRE LES 3 TYPES DE DOULEURS .....	29 -
TABLEAU 3 : SYNTHESE DES TOXICITES EN FONCTION DES FAMILLES CHIMIQUES .....	51 -
TABLEAU 4 : REPARTITION DES PATIENTES EN FONCTION DE LA CONSOMMATION D'HE .....	54 -
TABLEAU 5 : NOMBRE MOYEN D'HE PAR PATIENTES .....	55 -
TABLEAU 6 : LISTE DES HE .....	55 -
TABLEAU 7 : LISTE DES HE UTILISEES PAR MINIMUM 5 % DES PATIENTES .....	56 -
TABLEAU 8 : LISTE DES TRAITEMENTS ET HE UTILISEES .....	58 -
TABLEAU 9 : INTERACTION POSSIBLE HE ET CHIMIOOTHERAPIE DE L'ETUDE « UTOPIA » .....	67 -
FIGURE 1 : RECOMMANDATIONS VACCINALES POUR LES ADULTES TRAITES PAR CHIMIOOTHERAPIE (SOURCE VACCINATIONINFOSERVICE.FR) .....	32 -
FIGURE 2 : SCHEMA D'UNE DISTILLATION (SOURCE LIVRE AROMATERAPIE DE BAUDOUX DOMINIQUE) .....	41 -
FIGURE 3 : LABELS PRESENTS SUR UNE HE (SOURCES PHYTOSUN AROME ET AGENCE BIO) .....	45 -

## Liste des abréviations

5-FU : 5-Fluoro-Uracile

AB : Agriculture Biologique

ADN : Acide Désoxyribo Nucléique

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

CT : ChémoType

Cy : Cyclophosphamide

CYP450 : Cytochrome P450

DN4 : Douleur Neuropathique 4

EVA : Echelle Visuelle Analogique

FEC : 5-Fluorouracile Epirubicine Cyclophosphamide

HA : Hydrolat Aromatique

HE : Huile Essentielle

HEBBD : Huile Essentielle Botaniquement et Biochimiquement Définie

HECT : Huile Essentielle Chémotypée

HER2 : Human Epiderma groth factor Receptor 2

IASP : International Association of the Study of Pain

MAC : Médecine Alternative et Complémentaire

MH : Médicament Homéopathique

MI : Médecine Intégrative

NPSI : Neuropathic Pain Symptom Inventory

OMEDIT : Observatoire du MÉdicament, des Dispositifs médicaux et de l'Innovation Thérapeutique

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

RCP : Réunion de Conciliation Pluridisciplinaire

RE : Récepteur aux Œstrogène

RP : Récepteur à la Progestérone

SFPO : Société Française de Pharmacie Oncologique

SSP : Sous eSPèce

# Introduction

De plus en plus de patients sont demandeurs de thérapies complémentaires et naturelles. Certaines de ces thérapies revendiquent d'être sans effets secondaires et de n'apporter que des avantages pour la santé et le bien-être des patients. Les patients ne sont pas formés à la recherche d'informations dans la littérature scientifique et se retrouvent facilement démunis face à un trop grand nombre d'informations. Ils peuvent facilement se laisser convaincre de l'innocuité de ces thérapies, par exemple par la mise en avant des allégations suivantes : « naturel », « bio », « origine végétale », ...

Le rôle des professionnels de santé qui prennent en charge les patients demandeurs de ce type de thérapeutique est d'effectuer un travail bibliographique pour s'assurer que la demande du patient soit compatible avec ses traitements et ses antécédents médicaux.

Le travail de cette thèse est centré sur des patientes atteintes d'un cancer du sein qui ont eu recours à l'aromathérapie. Seul le cancer du sein est développé, car l'étude qui sert de base d'information concerne exclusivement des patientes avec un cancer du sein. Le but final de ce travail est de déterminer si certaines huiles essentielles peuvent entraîner des interactions médicamenteuses avec les traitements de chimiothérapies.

Dans un premier temps, ce travail vise à faire l'état des lieux sur le cancer du sein ainsi que les bases de son traitement. Dans un deuxième temps, il explique ce que sont les soins de support. L'aromathérapie et les risques généraux liés à son utilisation sont développés dans un troisième temps.

Ce manuscrit contient en outre les résultats de l'étude « UTOPIa » qui a permis de recueillir des données concernant la prise d'huiles essentielles par des patientes atteintes d'un cancer du sein. Ces données servent à établir une liste d'huiles essentielles étudiées plus en détails, pour déterminer s'il existe des risques spécifiques lors de leur utilisation concomitante aux chimiothérapies anticancéreuses.

# Le cancer du sein

## 1. Qu'est-ce que le cancer ?

### a. Étymologie et origine

Le terme de cancer vient du grec « karkinos, karkinoma » qui signifie crabe. C'est le médecin grec Hippocrate (460-377 avant J.C) qui a décrit pour la première fois des lésions présentant des prolongements semblables à des pattes de crabes (1).

La formation des cellules cancéreuses est la conséquence d'une succession de dysfonctionnements. Ces cellules échappent au contrôle de l'organisme, elles se multiplient et prolifèrent de façon anarchique. La formation d'un cancer ou oncogénèse se définit par la succession de trois étapes : l'initiation, la promotion et la progression (2).

Lors de l'initiation, une cellule saine subit des dommages au niveau de son génome ou Acide DésoxyriboNucléotique (ADN). Cela donne une mutation. La cellule mutée va alors entamer la deuxième étape, la promotion. Cette phase consiste en une série de divisions pour former une masse de cellules clones. Dans un troisième temps, la multiplication des cellules devient désordonnée. De plus les cellules perdent leurs marqueurs de différenciation, c'est la progression. A cette étape, les cellules tumorales ont la possibilité de se disséminer dans l'organisme par voie hématogène et lymphatique, provoquant la genèse de nouveaux foyers tumoraux : les métastases (2).

L'oncogénèse est donc liée aux mutations subies par l'ADN. En temps normal, les cellules de l'organisme disposent de mécanismes pour corriger les mutations notamment pour les petites mutations ou l'apparition de signaux d'apoptose dans les cas où les dommages sont trop importants pour être réparés. Dans d'autres cas, les mutations portent sur des gènes dits « pro-oncogènes ». Ils servent dans des conditions physiologiques à stimuler la division cellulaire. Une fois mutés, ils deviennent des oncogènes qui agissent en faveur du développement d'un cancer en stimulant de façon excessive la prolifération désordonnée des cellules. D'autres gènes ont pour rôle de freiner la multiplication cellulaire. Ils peuvent ne plus remplir leur fonction correctement en cas de mutation, en conséquence cela provoquera un cancer (2).

Ces mutations peuvent avoir différentes origines : elles peuvent être de *novo*, c'est-à-dire apparaître chez un individu à la suite de l'influence de l'environnement par l'action de produits chimiques, rayonnements ultraviolets, virus, etc. Elles peuvent aussi être innées et provenir des ascendants, il y a donc une notion d'antécédent familial de la maladie.

### **b. Classification des tumeurs**

Il existe plusieurs façons de classer les cancers. Il est possible de parler de cancers solides et de cancers hématologiques. Un cancer solide est une tumeur maligne, c'est-à-dire un amas de cellules formant une masse isolée. En revanche, s'il s'agit d'un cancer hématologique, ce sont les cellules sanguines qui sont atteintes. Elles sont principalement retrouvées dans le sang, la moelle osseuse et les organes lymphoïdes. Ces derniers sont les organes dans lesquels certaines cellules acquièrent leur maturité (3).

Une seconde classification quant à elle, tient compte de la nature du tissu. S'il s'agit d'un tissu de surface interne comme les organes ou externe par exemple la peau, cela touche les épithéliums. On parlera alors de carcinome. Si cet épithélium appartient à une glande, le terme d'adénocarcinome est utilisé. Un sarcome se réfère aux tumeurs des tissus de soutien tel que les os, les muscles, le tissu adipeux. Les cancers hématologiques touchent les cellules sanguines et les organes lymphoïdes, comme dans la première classification.

### **c. Symptomatologie**

Les patients peuvent présenter des symptômes ou signes d'appels :

- Des syndromes peu spécifiques, comme une altération de l'état général : patient asthénique, amaigri dû à une anorexie généralement, fébricule prolongée, sueurs nocturnes.
- Syndrome tumoral : signes locaux par observation d'une masse anormale, signes fonctionnels avec des douleurs, des problèmes de fonctionnement de l'organe touché, des signes compressifs dont l'origine est une masse qui comprime les organes voisins, le système veineux ou lymphatique.

## 2. Qu'est-ce que le cancer du sein ?

Le sein est une glande, dont la fonction est de produire du lait en *postpartum*. Une cancérisation de cette glande est possible, on parlera d'adénocarcinome de la glande mammaire. On parle de cancer du sein, mais il serait plus juste de parler des cancers du sein. En fonction de la structure anatomique touchée dans la glande, le cancer sera différent : lobulaire ou canalaire par exemple.

En plus de la structure atteinte, on peut rechercher par biologie moléculaire si l'adénocarcinome présente des récepteurs de surface particulier. En effet, la présence ou l'absence de certains marqueurs permet de mieux caractériser le cancer du sein : cancer hormono-dépendant ou non hormono-dépendant. Le protocole de chimiothérapie sera différent suivant les marqueurs de surface retrouvés.

Les marqueurs recherchés sont des récepteurs : Human Epidermal growth factor Receptor 2 (HER2), Récepteurs aux Œstrogènes (RE) et Récepteurs à la Progestérone (RP). Cela donne une classification en 3 parties : cancers HER2, luminaux et triple-négatifs.

	HER2	RE	RP
Cancers HER2	+	-	-
Luminal A	-	+	+
Luminal B*	+/-	+	+
Triple-négatif	-	-	-

*Tableau 1 : Expression des marqueurs moléculaires en fonction du type de cancer*

Dans le cancer luminal B, l'expression des récepteurs hormonaux est plus faible que dans le type A et l'expression de HER2 est possible. Le dosage d'une protéine est effectué en parallèle : celui de la protéine Ki-67. L'intérêt de son dosage est qu'il renseigne sur l'agressivité de la tumeur. Au plus le taux de Ki-67 est élevé, au plus la capacité de prolifération de la tumeur est grande (4).

### **3. Données épidémiologiques des cancers en France**

#### **a. Incidence et prévalence**

Les données épidémiologiques montrent avec un peu plus de précision le taux d'incidence et la prévalence des cancers. De la même manière, cela permettra de connaître les cancers les plus fréquents. En se basant sur les données épidémiologiques de 2018 : Le nombre de nouveaux patients atteints de cancer en France est de 382 000.

Chez les hommes, le taux d'incidence atteint 204 600 pour 382 000, malgré un nombre élevé le taux d'incidence tend à baisser depuis 2010 avec une diminution de 1,4 %. Cette diminution est en lien avec la baisse de l'incidence du cancer de la prostate. En revanche, chez les femmes, le cancer du poumon et le cancer du sein augmentent, par conséquent le taux d'incidence pour tous les cancers confondus a augmenté de 0,7 % par an en moyenne entre 2010 et 2018 portant le nombre de nouveaux cas à 177 400 pour 382 000.

La prévalence des cancers est en augmentation, en 2017 elle était de l'ordre de 3,8 millions. Ceci s'explique notamment par l'augmentation de la survie des patients, elle-même due à la diminution du taux de mortalité entre 2010 et 2018 (5).

#### **b. Fréquence**

Les cancers les plus rencontrés sont ceux du poumon, de la prostate, du sein et le cancer colorectal. Le cancer du poumon représente environ 15 % des cancers en 2018. Chez l'homme, le cancer de la prostate arrive en première position. Il représente à lui seul environ 26 % des cancers masculins. Chez la femme, il s'agit du cancer du sein qui arrive en tête des cancers féminins. En 2018, il a été déclaré 58 459 cas de nouveau cancer du sein d'après santé publique France. Le cancer du sein chez l'homme est beaucoup plus rare que chez la femme. Environ 1 % des cancers du sein sont masculin.

#### **4. Les bases du traitement**

Une fois un cancer diagnostiqué, il faut établir le plan de prise en charge du patient. Il est décidé lors d'une Réunion de Conciliation Pluridisciplinaire (RCP), c'est-à-dire une réunion entre plusieurs professionnels de santé tel que des médecins oncologues, pharmaciens, biologistes hématologues, etc. Cette réunion a pour but de fixer la stratégie de soin la plus adaptée pour le patient en fonction de son cancer, de sa localisation ainsi que de son état de santé général. Les soins en oncologie peuvent comprendre plusieurs stratégies : chirurgie, radiothérapie, traitements médicamenteux par chimiothérapie, hormonothérapie, thérapie ciblée. L'ensemble de ces thérapeutiques peut être mises en place en même temps ou bien de façon séquentielle. Les soins oncologiques comprendront également les soins dits de « support » (5). Ces soins ont pour objectifs de prendre en charge les effets adverses et le bien-être du patient.

##### **a. La chirurgie**

Avant la réalisation d'un acte chirurgical, il faut vérifier sa faisabilité. Il convient donc d'évaluer le rapport bénéfice/risque de l'intervention et de déterminer si l'état de santé du patient permet une intervention. Il faut vérifier que le patient ne présente pas de dénutrition, de risque infectieux ou une décompensation de pathologies préexistantes.

La chirurgie s'inscrit dans différentes stratégies :

- La prévention, avec l'ablation de lésions précancéreuses. Exemple : les polypes intestinaux peuvent devenir cancéreux et donner un cancer colorectal.
- L'aspect curatif, réside dans l'exérèse de la tumeur primitive. Pour avoir de meilleures chances de rémission, il est indispensable de réaliser une résection totale des masses avec une marge suffisante dans l'optique de prévenir une récurrence locale.
- Une partie de la chirurgie concerne aussi la reconstruction. Il s'agit de pratiquer une chirurgie dans le but d'améliorer l'aspect d'un tissu lésé par un premier acte chirurgical. C'est le cas par exemple dans le cancer du sein, avec la reconstruction mammaire après une mastectomie.

Dans l'adénocarcinome mammaire, il y a 2 méthodes de chirurgie (4). La chirurgie conservatrice qui consiste à l'ablation de la tumeur, on parle de tumorectomie. Le but étant ici de préserver la glande saine restante. Cette chirurgie doit être complétée par de la radiothérapie. La chirurgie non conservatrice, quant à elle est aussi appelée mastectomie. La glande mammaire est dans ce cas retirée en intégralité. C'est après ce cas qu'une chirurgie de reconstruction peut être proposée.

Dans le cadre de ces chirurgies, est utilisée la technique du ganglion sentinelle. Elle permet de savoir si la tumeur est restée localisée ou bien s'il y a une dissémination.

### **b. La radiothérapie**

La radiothérapie utilise des radiations ionisantes pour traiter le patient. Le principe est la formation de radicaux libres à l'intérieur des cellules cancéreuses, cela produira des lésions au niveau du génome de la cellule. Si les lésions causées à l'ADN sont suffisamment nombreuses pour dépasser les mécanismes de réparation de la cellule, cela engendre la mort de la cellule.

Il y a plusieurs types de mort cellulaire post-irradiation.

- La mort immédiate, lorsque que les lésions radio-induites de l'ADN sont létales.
- La mort mitotique différée, il s'agit d'un arrêt de la division cellulaire après quelques mitoses.
- L'apoptose, c'est la mort naturelle de la cellule. Ce phénomène est dû à l'activation de gènes comme p53.

Il existe différents types de radiothérapie, en fonction de la façon dont le patient reçoit les rayonnements. On parle de radiothérapie externe ou interne. Pour la radiothérapie externe, le patient reçoit des rayons qui ciblent une zone précise dans son corps. Les rayons passent au travers de la peau. Pour la radiothérapie interne, les radioéléments sont véhiculés dans l'organisme. C'est le cas de la radio-chimiothérapie une association de chimiothérapie et d'un élément radioactif. Le but est de mieux cibler les éléments cancéreux et de diminuer l'irradiation des tissus sains. La curiethérapie : c'est le fait de mettre au contact de la zone à traiter un élément radioactif. L'avantage est de diminuer la toxicité sur les tissus sains. Les effets indésirables de la radiothérapie sont principalement des brûlures, des douleurs également des nausées et des vomissements.

### **c. La chimiothérapie**

En fonction du cancer et du protocole de soin qui est décidé. Les patients vont effectuer des cures de chimiothérapies. Elles vont se composer de thérapies conventionnelles, de thérapies ciblées, ensuite les patientes reçoivent une hormonothérapie. Les chimiothérapies peuvent être utilisées comme traitement principal ou bien en complément d'une autre thérapie comme la chirurgie, la radiothérapie. On parle alors de chimiothérapie adjuvante ou néo-adjuvante. Dans ces derniers cas, les cures d'antinéoplasiques ont pour rôle de limiter la propagation du cancer. La différence entre ces deux dénominations est le moment de la cure de chimiothérapie. Le traitement adjuvant est pris après le traitement principal. Quant au néo-adjuvant il est utilisé avant le traitement principal, il a pour but de réduire la masse tumorale.

Parfois le cancer est devenu très avancé ou métastatique. Les chimiothérapies peuvent aussi avoir une place dans le cadre des soins palliatifs. Le but d'une chimiothérapie palliative va être d'augmenter la survie sans progression.

Il est possible de prendre l'exemple du protocole « FEC » utilisé dans le cancer du sein. Ce protocole s'organise en plusieurs cycles. Chaque cycle comprend l'administration de 3 molécules, le 5-fluoro-uracile (5-FU), l'épirubicine, le cyclophosphamide (Cy). Il est également possible d'administrer des taxanes après 3 cycles de FEC (6). En parallèle, il est possible d'utiliser des thérapies ciblées comme des anticorps monoclonaux tel que le trastuzumab ciblant les protéines de surface HER2 fortement exprimées par les cellules cancéreuses HER2 positives (7).

Les chimiothérapies génèrent des effets indésirables. Pour lutter contre ces effets, des soins de support sont mis en place. Pour mieux comprendre ce que sont les soins de support, il faut au préalable faire l'état des lieux des toxicités pouvant survenir. Les toxicités rencontrées sont diverses, certaines sont dites de « classe » et d'autres sont communes à plusieurs molécules. On entend par toxicité de « classe », la survenue d'un effet indésirable particulier en lien avec une famille de molécules. Il est possible de citer la cardiotoxicité qui peut être rencontrée lors de l'administration de chimiothérapie de la famille des anthracyclines (8).

Beaucoup d'antinéoplasiques ont comme effets indésirables, d'induire des nausées et vomissements, ainsi que des diarrhées. Ils peuvent provoquer des atteintes cutanéomuqueuses et des atteintes au niveau des phanères, comme une alopecie. Une toxicité hématologique peut également survenir comme des cytopénies. Ces cytopénies peuvent être à l'origine d'infections bactériennes ou fongiques pour les atteintes des lignées leucocytaires, de saignements pour les altérations de la lignée mégacaryocytaire. Les toxicités rencontrées sont gradées en fonction de leur sévérité. Dans l'exemple du protocole FEC, l'association de trois cytotoxiques de familles d'antinéoplasiques différentes donne diverses toxicités.

- 5-FU : il s'agit d'un anti-métabolique analogue de la pyrimidine. On a principalement des cytopénies, des diarrhées, nausées et vomissements, une alopecie et des atteintes cutanées comme le syndrome mains-pieds.
- epirubicine : cette molécule est une anthracycline. Elle est responsable d'une alopecie, de nausées, vomissements et diarrhées, cytopénie. Et d'une cardio-toxicité qui est un effet indésirable de la classe des anthracyclines.
- Cy : c'est un agent alkylant faisant parti des moutardes à l'azote. Il est responsable de nausées, de vomissements, ainsi que de diarrhées. Il possède aussi une toxicité vésicale propre à sa classe chimique.

L'Observatoire du MEDicament, des Dispositifs médicaux et de l'Innovation Thérapeutique (OMEDIT) de la région centre Val de Loire a publié un tableau reprenant les différentes chimiothérapies et leurs potentiels émétisants. Le potentiel émétisant est celui de la chimiothérapie avec le potentiel le plus haut, par conséquent le protocole FEC sera considéré comme hautement à moyennement émétisant en fonction de la dose mg/m<sup>2</sup> en Cy reçue par la patiente (9).

#### **d. L'hormonothérapie**

Certains cancers sont dits « hormono-dépendants ». Ce terme désigne des cancers qui ont comme caractéristique d'être stimulés par des hormones, notamment les hormones sexuelles. Chez l'homme, le cancer de la prostate peut être stimulé par la testostérone. Le but de l'hormonothérapie va être de limiter l'action de cette hormone sur le développement de la tumeur. Chez la femme, l'hormonothérapie est utilisée dans le traitement des cancers gynécologiques : ovaires, utérus et sein. Dans le cancer mammaire, seules les tumeurs présentant des RE ou bien des RP, c'est-à-dire les cancers du sein de type luminal sont traités par hormonothérapie, ce qui n'est pas le cas du cancer triple-négatif.

L'hormonothérapie n'a pas d'action curative sur le cancer. Sa place dans la stratégie thérapeutique est la survie sans progression. Cette stratégie peut être utilisée seule ou en association. Il est possible de prendre pour exemple un anti-estrogène, comme le tamoxifène ou l'exemestane. La molécule choisie est utilisée seule ou en association avec des thérapies ciblées.

# Les soins de support

Les traitements anticancéreux étant à l'origine de divers effets indésirables, il faut recourir à des soins dits de « support » à titre préventif ou curatif. Le traitement ainsi que la prise en charge du patient dépendent de la sévérité de l'effet indésirable. Pour mieux caractériser un effet indésirable, il est possible de le grader selon le guide des critères de toxicité du Common Toxicity Criteria of the National Cancer Institute (10). Un effet indésirable peut posséder jusqu'à 5 grades différents. Le grade 1 étant le niveau le plus faible et le grade 5 entraînant le décès de patient. Les 5 grades décrits ci-dessous ne sont pas systématiquement présents pour chaque effet indésirable. Par exemple dans le cas de l'alopécie chimio-induit, le grade 5 n'existe pas.

- Grade 1 : asymptomatique ou symptômes légers, un traitement médicamenteux n'est pas obligatoire.
- Grade 2 : symptômes modérés qui perturbent la vie quotidienne, mise en place d'un traitement minimal.
- Grade 3 : symptômes sévères limitant les activités de la vie quotidienne, une hospitalisation sera nécessaire en revanche le pronostic vital n'est pas engagé.
- Grade 4 : situation d'urgence avec pronostic vital engagé.
- Grade 5 : décès dû à l'effet indésirable.

## **1. Traitements conventionnels selon les recommandations**

Les traitements conventionnels suivant ne sont pas exhaustifs, mais constituent une majorité des traitements utilisés.

### **a. Douleur**

*« La douleur est une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle ou décrite dans ces termes ».*

L'association internationale pour l'étude de la douleur ou International Association for the Study of Pain (IASP) a donné cette définition pour la douleur (11). La douleur n'est pas un paramètre qui peut être mesuré précisément. C'est le patient qui devra exprimer son ressenti. Le rôle des soignants, médecin généraliste, oncologue, pharmacien, infirmier, etc. est de communiquer et d'observer le patient dans le but d'évaluer et de comprendre l'étiologie de la douleur, son intensité ainsi que sa fréquence. Cette analyse permettra de proposer le traitement antalgique le plus approprié à la situation du patient.

L'intensité de la douleur peut être évaluée à l'aide de plusieurs méthodes (12,13).

- La première consiste à demander au patient d'évaluer sa douleur à l'aide d'une échelle numérique. Il peut le faire en indiquant le degré de douleur ressenti par un chiffre allant de 0 à 10. Le chiffre 0 représentant pas de douleur et le chiffre 10 signifiant la douleur la plus forte imaginable par le patient.
- La deuxième va être l'échelle verbale simple. Le patient estime l'intensité de sa douleur par des mots simples : absente, faible, moyenne, intense ou très intense.
- La troisième est l'Echelle Visuelle Analogique (EVA) : il s'agit une règle munie d'un curseur qui indique le degré de douleur. La règle possède une face pour le patient et une face pour le soignant. Le côté patient se compose d'un trait dont une extrémité indique l'absence de douleur et l'autre extrémité désigne forte douleur. La face destinée au soignant est graduée de 0 à 10, ce qui permet de convertir en échelle numérique, d'où le terme EVA.

Si le patient ne communique pas ou peu, c'est le soignant qui devra interpréter le niveau d'algie en s'appuyant sur l'observation des éventuels grimaces, gémissements, ... Il existe également des grilles d'évaluation, par exemple : ALGOPLUS et DOLOPLUS. La douleur peut aussi prendre des aspects de sensations gênantes, du type fourmillements, une sensation de chaud ou de froid, des picotements. Cette gêne peut déclencher l'activation du circuit de la douleur et aboutir à la libération de cytokines, qui engendrent un processus inflammatoire. Le soignant peut s'appuyer sur le questionnaire Douleur Neuropathique 4 (DN4) et sur le Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI). L'utilisation de questionnaires comme le NPSI ou le DN4 sert à repérer des signes de douleurs neuropathiques débutantes qui peuvent être perçues par le patient comme négligeables ou supportables (14). Ces questionnaires servent aussi à différencier les douleurs neuropathiques des douleurs nociceptives.

La douleur peut être caractérisée d'aiguë ou de chronique selon sa durée (15). Si la douleur est ressentie plus de 3 mois alors elle est dite chronique. Pour la prise en charge de la douleur, il est important de connaître l'étiologie de celle-ci. En fonction de son origine, son mécanisme est différent et par conséquent les médicaments choisis ne sont pas les mêmes. Les 3 sortes de douleurs décrites par l'IASP sont les douleurs nociceptives, neuropathiques et les douleurs nociplastiques (16).

<b>Nociceptif</b>	<b>Neuropathique</b>	<b>Nociplastique</b>
Excès de stimulus douloureux	Atteinte d'un nerf qui émet un signal de douleur sans cause réelle	Sensibilisation centrale, sensation de douleur exacerbée sans cause réelle

*Tableau 2 : différences entre les 3 types de douleurs*

Les médicaments utilisés sont adaptés au niveau et au type de douleur. Pour les antalgiques, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a défini 3 paliers en fonction de la puissance des molécules.

- Le palier 1 comprend des molécules non opioïdes.
- Le palier 2 est constitué d'opioïdes faibles.
- Le palier 3 se compose d'opioïdes forts (17).

En se basant sur les paliers d'antalgiques de l'OMS, il est possible d'associer des molécules non opioïdes avec des opioïdes. Selon la classification de l'OMS, seulement le niveau de douleur est pris en compte pour le traitement. Or certains antalgiques n'ont pas d'effets suivant le type de douleur. Pour les douleurs neuropathiques, l'utilisation d'un agoniste morphinique du palier 3 seul n'a pas ou peu d'effet. Il convient d'utiliser d'autres molécules comme des antiépileptiques et/ou des antidépresseurs. Pour une meilleure prise en charge des patients algiques, il est nécessaire d'associer les différentes classes de molécules comme des associations de morphiniques, des antidépresseurs, des antiépileptiques... Le but de faire ces associations est de traiter les douleurs neuropathiques et nociceptives qui peuvent coexister chez un le patient.

La chirurgie ainsi que la radiothérapie peuvent être proposées pour réduire les douleurs. Les traitements antidouleurs sont également à l'origine d'effets indésirables, comme des nausées et des vomissements. Il convient de prendre en charge ces effets indésirables pouvant provenir des médicaments opioïdes et des chimiothérapies.

#### **b. Nausées et vomissements**

Les nausées sont définies par des sensations d'écœurement plus ou moins associées à une envie de vomir. Il est impératif de traiter les nausées et les vomissements pour prévenir les états de dénutrition et de déshydratation.

Pour les nausées, elles peuvent être gradées de 1 à 3 selon la sévérité et l'installation de la dénutrition et de la déshydratation. Quant aux vomissements, ils sont la conséquence des nausées. C'est le fait d'expulser le contenu de l'estomac par la bouche. Les vomissements peuvent finir par provoquer le décès du patient, il s'agit d'un effet indésirable grade 5. La mise en place d'une sonde nasogastrique ou d'une nutrition parentérale se fera à partir d'un grade 3 vis-à-vis de ces effets (10). Cette stratégie permettra d'éviter ou de prévenir la dénutrition.

Le traitement médicamenteux repose sur la mise en place de protocoles antiémétiques qui sont choisis en fonction du degré émétisant du traitement anticancéreux (18). Les molécules utilisées sont les suivantes : des corticoïdes comme la prednisolone, des neuroleptiques antiémétiques tel que le metoclopramide, des setrons parmi lesquels l'ondansetron ou le palonosetron peuvent être utilisés, et les antagonistes des récepteurs à la neurokinine 1 comme l'aprepitant.

### **c. Diarrhées**

*« La diarrhée est définie par au moins trois émissions de selles molles ou liquides dans une journée (ou des selles plus fréquentes que ce qui est habituel pour le sujet atteint) »*

Ceci est la définition d'une diarrhée selon l'OMS. Cet effet indésirable est lui aussi capable d'entraîner le décès du patient (grade 5). La prise en charge de ce trouble digestif repose sur 2 axes. Les règles hygiéno-diététiques qui consistent à modifier ses habitudes de vie et son alimentation dans le but de corriger un trouble. Dans un deuxième temps, la mise en place des traitements médicamenteux anti-diarrhéiques

Sur le plan alimentaire, il faut prévenir la déshydratation par un apport hydrique journalier suffisant de l'ordre de 2 litres par jour. L'éviction des légumes crus, d'un apport important en fibres et des laitages. Une alimentation plus riche en féculents doit être privilégiée.

Le médicament de première intention est la loperamide qui diminue la motricité intestinale. Il pourra être plus ou moins associé à une argile absorbante comme la diosmectite. Le racecadotril qui est un antisécrétoire intestinal peut-être associé à la loperamide.

La surveillance de signes de gravité est importante, car une hospitalisation est nécessaire en leur présence. Les signes cliniques et biologiques à surveiller sont les suivants : un épisode de fièvre, une neutropénie, une déshydratation et une rectorragie. La présence d'un seul de ces symptômes suffit pour imposer une prise en charge hospitalière dans le contexte d'un cancer du sein.

#### **d. Myelotoxicité**

Les chimiothérapies anticancéreuses sont responsables d'atteintes au niveau des cellules sanguines. On parle de cytopénies, plus précisément d'anémie pour la lignée érythrocytaire, de thrombopénie pour les plaquettes et de neutropénie pour la lignée des neutrophiles. Certaines thérapies ciblées, les anti CDK 4/6 comme le ribociclib, le palbociclib ou l'abemaciclib sont responsables de neutropénie (19) . Pour lutter contre les cytopénies, il est possible de faire des transfusions de globules rouges ou de plaquettes au patient. Il est également possible de faire des injections de facteurs de croissance hématopoïétique pour stimuler la moelle osseuse à fabriquer des nouvelles cellules sanguines (20–22). En fonction de l'importance de l'atteinte de la lignée hématopoïétique touchée, cela peut rapidement avoir de graves conséquences pour le patient.

Dans le cas des neutropénies cela peut se traduire par des infections et co-infections bactériennes, fongiques, virales (23). Une prophylaxie médicamenteuse peut être mise en place pour ces infections. Il s'agit d'antibiothérapies, d'antirétroviraux et d'antifongiques. Il est aussi recommandé de vérifier la couverture vaccinale du patient avant le début de la chimiothérapie et d'effectuer un rattrapage vaccinal si besoin. Les recommandations selon le Haut Conseil de la Santé Publique, disponibles sur le site [vaccinationinfoservice.fr](http://vaccinationinfoservice.fr), sont inscrites dans la figure 1.

Vaccins vivants atténués après la chimiothérapie		
ROR	Adultes nés à compter de 1980. Au moins six mois après l'arrêt de la chimiothérapie. <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Vaccination complète avant traitement : une dose.</li> <li>▪ Non préalablement vaccinés ou vaccinés avec une dose : schéma général à deux doses séparées d'un mois.</li> </ul>	
Varicelle	Chez les personnes dont la sérologie est négative . Au moins un an après la chimiothérapie. <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Systématiquement chez les patients à risque de rechute.</li> <li>▪ Selon les recommandations du calendrier vaccinal en vigueur chez les patients considérés guéris.</li> </ul>	
Fièvre jaune	Attendre au moins six mois après l'arrêt de la chimiothérapie. <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Si jamais vacciné ou si sérologie fièvre jaune négative (IgG &lt;10)</li> </ul>	
Vaccins inactivés		
	En cours de chimiothérapie	Après la chimiothérapie
Pneumocoque	Une dose de vaccin conjugué 13-valent (Prévenar 13®) suivie d'une dose de vaccin non conjugué 23-valent (Pneumovax®) après un délai d'au moins deux mois.	Si déjà vacciné par Prevenar 13-Pneumovax®: nouvelle injection de Pneumovax® après cinq ans Si haut risque d'infection à Pneumocoque: répéter la séquence Prevenar13® - Pneumovax® à distance de trois mois de la chimiothérapie.
Hépatite B	Pour les patients non immunisés (AgHBs négatif, anticorps anti-HBc et anti-HBs négatifs) exposés au risque d'infection par le VHB, trois injections selon le schéma M0, M1, M6. Contrôle des anticorps anti-HBs un mois après la dernière injection.	Six mois après l'arrêt de la chimiothérapie, une injection supplémentaire chez les personnes exposées au risque d'infection par le VHB.
Grippe saisonnière	Une injection annuelle.	Une injection annuelle*.
Méningocoque C	Non indiqué.	Patients âgés de 2 à 24 ans révolus, trois mois après l'arrêt de la chimiothérapie (patients vaccinés ou non).
dTPca**	Non indiqué.	Une dose de vaccin, systématiquement trois mois (tumeur solide) ou six mois (hémapathie maligne) après l'arrêt de la chimiothérapie.

\* Avis d'expert : une revaccination réalisée à au moins un mois d'intervalle peut être recommandée en période épidémique chez les patients vaccinés en début de saison et encore en traitement par chimiothérapie.

\*\* Diphtérie-tétanos-poliomyélite-coqueluche acellulaire.

*Figure 1 : Recommandations vaccinales pour les adultes traités par chimiothérapie (source vaccinationinfoservice.fr)*

#### e. Atteintes cutanéomuqueuses et des phanères

Dans le cancer du sein, les effets indésirables cutanéomuqueux sont nombreux. Ils sont en lien direct avec les anticancéreux utilisés par exemple les taxanes (24,25). Il est possible de rencontrer une importante sécheresse cutanée et buccale qui est à l'origine d'inflammation. Cette dernière est à l'origine de l'apparition possible d'un syndrome main-pied ou bien encore de mucites. Ces effets indésirables sont rencontrés généralement avec les molécules de 5-FU et la doxorubicine (26). Des thérapies ciblées comme le lapatinib sont responsables d'effets indésirables cutanées comme des rashes (27).

L'éducation thérapeutique du patient joue un rôle important dans la prévention de ces toxicités. Les conseils hygiéno-diététiques permettent de prévenir efficacement ces toxidromes.

- Éviction solaire et utilisation de filtre solaire haute protection
- Utilisation de produits lavants doux
- Utilisation de crèmes hydratantes pour le corps en insistant sur les mains et les pieds
- Limiter les épices et les aliments qui peuvent irriter ou favoriser l'inflammation de la muqueuse buccale et provoquer des aphtes

Quand les mesures de prophylaxies sont insuffisantes, un traitement curatif est mis en place. Des corticoïdes ou des préparations kératolytiques sont nécessaires pour le syndrome main-pied. Des bains de bouche avec des anti-inflammatoires associés ou non à des anesthésiques suivant l'intensité des douleurs ressenties pour les mucites, voire des spécialités antifongiques en cas d'infection fongique concomitante. Les annexes cutanées ou phanères comprennent les ongles, les poils et les cheveux. Ils peuvent subir des altérations plus ou moins importantes et qui ne sont pas toujours réversibles.

#### ▪ *Ongles*

Ils peuvent changer de couleur, par exemple jaunir. Ils peuvent également changer d'aspect en devenant striés ou bien même cassants ou friables ce qui peut amener à un décollement. La survenue d'onychomycoses est aussi fréquente. Les affections unguéales ne sont pas à négliger, car cela peut devenir une porte d'entrée pour des agents pathogènes. Les atteintes unguéales peuvent être prévenues en utilisant des produits hydratants, des vernis anti-stries ou fortifiants à base de silicium. Dans le cas des onychomycoses, un vernis médicamenteux à base d'antifongique est préconisé. Cela se produit surtout chez les patientes traitées par docetaxel.

### ▪ *Cheveux et poils*

Certaines chimiothérapies, comme les taxanes ou anthracyclines provoquent une chute des cheveux. La chute peut être temporaire ou permanente. En plus des cheveux, les cils, les sourcils et les poils corporels peuvent aussi être affectés par les antinéoplasiques. Pour l'alopecie, il n'y a pas de traitement particulier. Ce trouble est généralement spontanément réversible à l'arrêt du traitement. Dans le cas d'une alopecie irréversible, il pourra être proposé une prothèse capillaire.

### **f. Prise en charge psychologique et autres soins de support**

Les soins de support sont très diversifiés. Ils vont de la prise en charge de la douleur à la prise en charge psychologique en passant par des conseils hygiéno-diététiques qui ont pour but de maintenir une qualité de vie suffisante pour le patient tant sur le plan physique que psychologique et social.

Il est aussi indispensable dans le cas des patients jeunes d'être à l'écoute vis-à-vis de la survenue de troubles sexuels ainsi que d'un désir de procréation, car les chimiothérapies affectent les gamètes, ce qui peut provoquer une stérilité.

De nombreux professionnels interviennent auprès du patient et chacun possède un rôle spécifique et important dans l'accompagnement : associations de patients, assistantes sociales, médecins spécialisés dans la procréation médicalement assistée, psychologues, psychiatres ainsi que des pharmaciens par leur rôle de conseil et d'accompagnement dans la prise en charge et la détection d'effets indésirables (28). Le nombre de professionnels de santé qui intervient est important, ce qui implique qu'il faut une bonne coordination dans le parcours de soin du patient. Cela peut se faire grâce à la réalisation d'entretien pharmaceutique sur le thème : « Accompagnement des patients en oncologie » (29).

## **2. Les médecines complémentaires, alternatives et intégratives**

### **a. Généralités**

Une part des soins de support peut faire appel à des médecines non conventionnelles. On parle de médecine alternative et de médecine complémentaire (30). Le terme de médecine alternative fait référence à des thérapies qui remplacent les thérapies conventionnelles. En revanche, les médecines complémentaires sont des thérapies utilisées en plus des thérapies conventionnelles.

La Médecine Intégrative (MI) réunit les thérapies conventionnelles ainsi que les thérapies complémentaires, le but étant de coordonner leurs utilisations pour optimiser la prise en charge du patient. Grâce à l'approche intégrative, le patient est pris en charge de façon holistique. C'est-à-dire une prise en charge globale du patient, basé sur la santé physique et psychique, ainsi que le bien-être affectif et social.

Les Médecines Alternatives et Complémentaires (MAC) sont nombreuses. Elles peuvent être basées sur différents principes (31). Certaines MAC reposent sur l'utilisation de produits naturels, d'autres s'appuient sur un ensemble de manipulations physiques. Des MAC sont fondées sur un ensemble de théories. La dernière catégorie de MAC est celle qui traite le côté spirituel, c'est-à-dire le bien-être physique et psychique. La classification qui est retenue est celle de la Société Française de Pharmacie Oncologique (SFPO).

- Thérapies biologiques : elles utilisent des substances, c'est le cas de l'aromathérapie.
- Thérapies manuelles : chiropraxie ou ostéopathie
- Approches globales : prise en charge holistique du patient, comme dans l'homéopathie
- Approches corps et esprit : hypnose, sophrologie ou méditation

L'académie de médecine effectue régulièrement de la recherche documentaire sur les MAC et prend position sur celles-ci (32). Pour l'académie de médecine, le terme de médecine complémentaire est inexact et seule le terme thérapie complémentaire doit être utilisé, comme le montre la citation suivante datant de juin 2021.

*« Une thérapie complémentaire n'est pas une médecine complémentaire. Il n'existe que la médecine dont les pratiques sont diversifiées pour répondre le plus largement possible aux besoins de la population. La médecine est enseignée dans les Facultés de médecine, le corpus médical reposant sur des données scientifiques (physiopathologie des maladies, mécanisme d'action des traitements, efficacité étayée par des études statistiques). » (32)*

Celle-ci n'exclut pas leurs utilisations mais recommande un encadrement des pratiques et des formations pour bannir d'éventuelles dérives. Seules quelques MAC sont officiellement reconnues par l'académie de médecine : l'acuponcture, l'ostéopathie et la chiropraxie, l'hypnose et le tai-chi. Les MAC sont extrêmement nombreuses, il en serait dénombré plus de 400 par l'académie de médecine (33). L'académie de médecine a aussi conclu que pour l'acuponcture une grande part est dû à l'action du thérapeute, donc ce qui traduit un effet *placebo*. Elle conclue également que pour de nombreuses MAC, l'action du soignant induit cet effet *placebo* même si d'autres mécanismes peuvent

rentrer en jeu. Ce processus en revanche n'interviendrait pas ou peu dans l'hypnose, ce qui est démontrable par des variations d'activité sur une imagerie cérébrale lors d'une séance d'hypnose (34). L'effet *placebo* n'est pas une mauvaise chose, car il est bien connu et décrit par la communauté scientifique. Dans un contexte de MI, l'induction d'un effet *placebo* permet d'objectiver l'action de cette dernière avec un démarche scientifique.

Les patients sont demandeurs de MAC comme le montre une étude italienne de Berretta et al. de 2016 (35). Les patients inclus prenaient une chimiothérapie anticancéreuse pendant l'étude ou ont pris une chimiothérapie dans les 3 ans qui précédaient. Selon cette étude près de 50 % des patients ont déclaré avoir utilisé une MAC, en majorité des compléments alimentaires pour environ 48 % des patients et des préparations à base de plantes pour près de 26 % d'entre eux. Le profil des patients utilisateurs de MAC est en majorité des femmes avec un haut niveau d'étude. Les soins de support sont la raison principale d'utilisation de MAC par les patients. Le questionnaire utilisé interrogeait également les patients sur leurs connaissances des risques liés aux MAC, près de 86 % des patients ignoraient que des effets indésirables peuvent être dû aux MAC. Leurs principales sources d'informations sur les MAC sont les médias. Quant à l'origine de la MAC, il s'agit principalement d'automédication, dans l'étude cela représentait presque 68 % des patients.

Cette étude montre bien l'importance d'informer le patient sur l'utilisation des MAC. L'usage doit se faire de façon raisonnée et adaptée à chaque patient. Il est aussi important de rappeler au patient que l'équipe soignante doit être informé de la mise en place d'une MAC, car cela peut présenter un risque pour l'efficacité et la tolérance du traitement conventionnel. Dans cette étude, près de 15 % des patients n'ont pas informé l'oncologue.

## **b. Homéopathie**

### **▪ Définition**

*« Tout médicament obtenu à partir de substances appelées souches homéopathiques, selon un procédé de fabrication homéopathique décrit par la pharmacopée européenne, la pharmacopée française ou, à défaut, par les pharmacopées utilisées de façon officielle dans un autre Etat membre de l'Union européenne. Un médicament homéopathique peut aussi contenir plusieurs principes »*

Ceci est la définition d'un Médicament Homéopathique (MH) selon l'article L5121-1 du code de la santé publique (36). Certains MH sont commercialisés sous un nom de spécialité, d'autres sous un nom commun de souche homéopathique. L'homéopathie est une MAC basée sur approche globale selon la SFPO. La base des souches des MH peut être animale, végétale ou minérale.

- ***Théorie des médicaments homéopathiques***

Le fondateur de l'homéopathie est un médecin allemand du nom de Samuel Hahnemann (1755-1843). L'homéopathie aurait commencé à voir le jour dans les années 1796 et repose sur 3 grands principes : la similitude, la dose infinitésimale et l'individualité. Le principe de similitude repose sur le fait que si une substance à forte dose induit un symptôme chez un sujet sain, cette même substance peut à dose infinitésimale soigner un sujet malade présentant le symptôme. La dose infinitésimale est qu'à partir d'une souche homéopathique, on réalise une teinture mère qui est ensuite diluée de nombreuses fois. Ces dilutions sont ensuite parfaitement homogénéisées par dynamisation. Le principe d'individualité repose sur le une prise en charge globale du patient et non sur la prise en charge d'un symptôme.

- ***Les différentes formes des médicaments homéopathiques***

Les MH sont commercialisés sous différentes galéniques. On retrouve de nombreuses formes orales comme les granules, les globules, les comprimés à sucer, sirops et les gouttes buvables. Il est possible de trouver également des collyres, des suppositoires, des ovules, des teintures et des crèmes parmi les MH.

**c. Phytothérapie**

- ***Définition***

La phytothérapie est l'utilisation de plante à des fins médicinales, c'est une thérapie biologique d'après la SFPO. Les plantes médicinales sont inscrites dans les pharmacopées européenne et française. Elles sont divisées en 2 listes, la liste A et la liste B. La dispensation des plantes médicinales est réservée au pharmacien selon l'article L4211-1 du code de la santé publique (37). A l'exception des plantes ayant un usage alimentaire, elles représentent 148 plantes sur les 454 plantes que la liste A comptait au 1<sup>er</sup> janvier 2020. La liste A contient des plantes médicinales utilisées traditionnellement, dont certaines sont utilisées comme aliments ou condiments. La liste B contient exclusivement des plantes et des préparations à base de plantes utilisées traditionnellement mais qui à l'inverse de la liste A ont un rapport bénéfice/risque défavorable. Dans le cadre de la phytothérapie, seules des plantes de la liste A sont utilisées.

#### ▪ *Modes d'utilisation*

Les plantes peuvent être utilisées fraîches ou sèches. Certaines plantes servent également de base à des préparations à base de plantes ou des compléments alimentaires. Les plantes peuvent être utilisées par voie interne ou en application externe. On retrouve différentes formes, comme les poudres de plantes, les gélules, les infusions et décoctions, les teintures et les extraits fluides, ainsi que les huiles essentielles (HE). Les produits à bases de plantes peuvent être destinés à l'ingestion, la fabrication de cataplasmes, utilisation en bain de bouche...

Les usages et les modes d'utilisation de la phytothérapie sont très variés. Des plantes peuvent également servir d'autre MAC, comme l'utilisation de plantes pour fabriquer des teintures mères qui sont ensuite utilisées pour obtenir des dilutions à visée homéopathique.

#### **d. Aromathérapie**

L'aromathérapie est l'utilisation des HE dans le but de se soigner. Cette MAC utilise des substances naturelles concentrées, il s'agit d'une thérapie biologique selon la SFPO. Son utilisation peut se faire par toutes les voies d'administrations et les indications sont diverses. Cette MAC est considérée comme une partie de la phytothérapie, mais elle est moins décrite dans la littérature en ce qui concerne les effets indésirables et les interactions médicamenteuse.

Le but de ce manuscrit est de mieux comprendre ce qu'est une HE et les toxicités qui peuvent y être associée. La place de l'aromathérapie dans les soins de support reste encore à définir. La prochaine partie traite plus en profondeur le thème des HE et permet de faire l'état des lieux des connaissances sur leurs toxicités.

# Les huiles essentielles et l'aromathérapie

## 1. Qu'est-ce qu'une huile essentielle ?

### a. Définition

« *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* ».

La définition ci-dessus est celle d'une HE selon la pharmacopée européenne. L'aromathérapie est une part de la phytothérapie qui utilise les HE. Parmi l'ensemble du règne végétal, seulement 10 % des plantes sont aromatiques, c'est-à-dire qu'elles produisent des HE. Une HE est principalement composée de terpènes à environ 90 % et de molécules dérivées du phénylpropane. Les terpènes et leurs dérivés sont surtout présents sous forme de mono- ou sesquiterpènes, qui donneront leurs diverses propriétés aux HE.

#### ▪ *Propriétés organoleptiques*

Les HE sont des composés odorants, de couleurs et de goûts différents pour celles qui sont comestibles. Le terme organoleptique signifie stimuler certains sens comme la vue, l'odorat, le goût et le toucher. En fonction de sa composition, une HE peut présenter des propriétés organoleptiques différentes. Pour citer un exemple, les différentes variétés de menthe. Deux HE de menthe avec des chémotypes différents vont présenter des propriétés organoleptiques différentes comme la menthe verte (*mentha spicata*) et la menthe poivrée (*mentha x piperita*). La menthe poivrée possède un chémotype à menthol, ce qui lui donnera une odeur différente de la menthe verte. De plus le menthol provoquera une sensation de « froid » au toucher, que l'on ne retrouvera pas avec la menthe verte.

#### ▪ *Chémotype ou chimiotype*

Le ChémoType (CT) d'une plante désigne la molécule principale que la plante peut produire. La molécule produite est fonction de différents paramètres tel que la localisation géographique et le climat, qui modifieront le fonctionnement biochimique de la plante. Celle qui illustre parfaitement la

notion de CT est le thym « *Thymus vulgaris L.* ». Le thym possède plusieurs CT : à linalol, à thujanol ou encore à thymol (38). Le CT est une information très importante qui permet de connaître les propriétés d'une HE mais aussi d'avoir des renseignements sur sa possible toxicité. Il est possible de modifier la composition d'une HE par une seconde distillation. L'HE modifiée est dite rectifiée ou privée de « X » composé, le produit final ne pourra plus être qualifié de pur. L'intérêt de ce procédé est d'éliminer un composant responsable d'effets indésirables. L'HE de bergamote privée des furocoumarines n'est plus photosensibilisante par exemple.

### **b. Les modes d'obtention**

Les HE peuvent être obtenues par plusieurs modes d'extraction.

#### **▪ *La distillation***

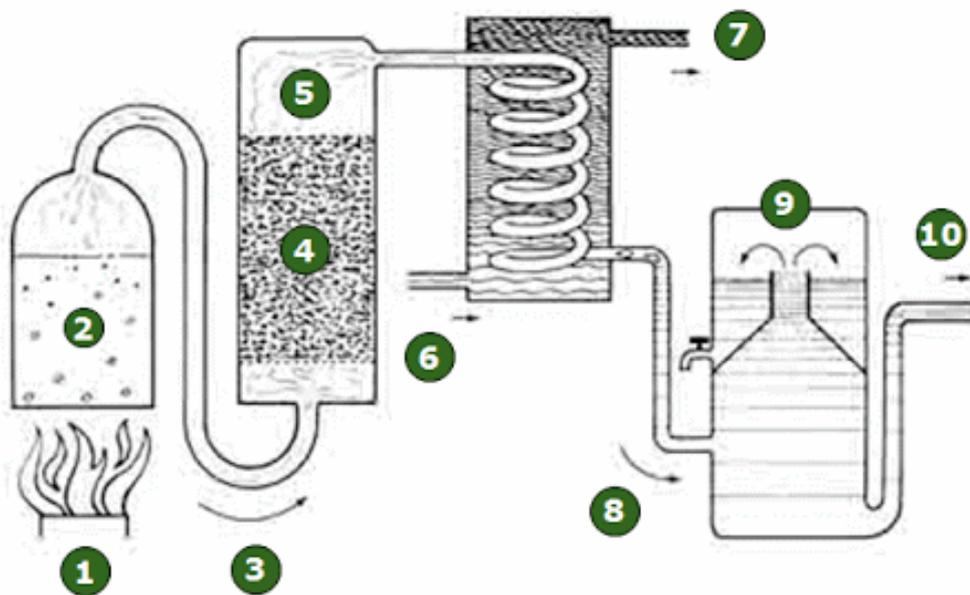
La distillation comme présentée dans la figure 2 consiste à chauffer de l'eau pour obtenir de la vapeur d'eau. Cette vapeur va passer au travers d'un lit de plante. Ce processus va permettre l'extraction et l'entraînement des composés volatiles de la plante. La vapeur et les composés vont ensuite être refroidis. On obtient grâce à cela une eau aromatique ou Hydrolat Aromatique (HA) et une HE. La séparation des deux se fait essentiellement par différence de densité. Cette technique est utilisée par exemple pour l'obtention d'HE de lavande, de thym, ...

#### **▪ *L'expression à froid***

Pour certaines plantes, l'extraction de l'HE peut se faire en pressant ou rasant la partie du végétal qui la produit. C'est le cas des agrumes, l'HE est contenue dans l'écorce des fruits que l'on nomme épicarpe pour les agrumes. Cette technique peut être réalisée en parallèle d'un processus industriel, comme c'est le cas pour l'HE d'orange douce récupérée lors de la fabrication du jus d'orange.

#### **▪ *Les techniques innovantes***

Il est possible d'utiliser d'autres techniques pour extraire les composés aromatiques d'une plante. Mais le produit final obtenu ne pourra pas s'appeler HE ou essence au sens de la pharmacopée européenne qui définit une HE grâce à son mode d'obtention et non par une composition chimique précise. Les techniques possibles sont : l'extraction micro-ondes, l'extraction ultrasons et l'utilisation du CO<sub>2</sub> super critique. Ces différentes techniques ont un impact sur la composition qualitative et quantitative de l'extrait obtenu (39).



- 1: Feu
- 2: Eau
- 3: Vapeur
- 4: Plante aromatique
- 5: Vapeur + huile essentielle

- 6: Eau froide
- 7: Eau chaude
- 8: Eau + huile essentielle
- 9: Huile essentielle
- 10: Hydrolat

Figure 2 : Schéma d'une distillation (source livre Aromathérapie de Baudoux dominique)

### **c. Composition d'une huile essentielle**

Une HE est principalement composée de terpènes sous forme de monoterpènes ou sesquiterpènes, comme définie à la pharmacopée européenne. On retrouve aussi de nombreux dérivés monoterpéniques et sesquiterpéniques (40).

- Alcools : linalol de l'HE de thym CT linalol
- Aldéhydes : citronnelal de l'HE de citronnelle
- Carbures : terpinène de l'HE d'arbre à thé
- Cétones : menthone de l'HE de menthe poivrée
- Esters : acétate de linalyl de l'HE de lavande vraie
- Éthers : myristicine de l'HE de muscade
- Oxydes : 1,8-cinéol de l'HE de niaouli
- Peroxydes : ascaridiol de l'HE de chénopode vermifuge (toxique/monopole pharmaceutique)
- Phénols : thymol de l'HE de thym CT thymol

Les propriétés ainsi que les modes d'utilisation d'une HE sont conditionnées par les différentes associations de molécules présentes dans celle-ci. Une HE peut avoir plusieurs propriétés, c'est-à-dire revendiquer plusieurs indications. Dans le cas de l'arbre à thé, la présence de carbures confère à cette HE des propriétés antibactériennes par déstabilisation de la membrane des bactéries. Ce même mécanisme sera à l'origine d'une propriété antifongique (41). Pour obtenir d'une HE toute son efficacité, il est indispensable de la choisir avec soin. C'est-à-dire vérifier que les propriétés correspondent aux besoins exprimés par le patient, mais également de choisir seulement des HE de bonne qualité.

### **d. Critères de qualité d'une huile essentielle**

La qualité et l'origine d'une HE sont primordiales, en plus de garantir ses propriétés, cela permet d'éviter d'utiliser un produit frelaté ou dénaturé par l'apparition de composés adverses.

#### **▪ Définition de la plante**

Une plante est dite médicinale si au moins une partie de cette plante a des propriétés médicamenteuses. La partie de la plante qui contient les molécules d'intérêt est appelé drogue végétale. Selon la Pharmacopée Européenne (07/2017 : 1433) une drogue végétale est :

*« Essentiellement des plantes, parties de plantes ou algues, champignons, lichens, entiers, fragmentés ou coupés, utilisés en l'état, soit le plus souvent sous forme desséchée, soit à l'état frais. Certains exsudats n'ayant pas subi de traitements spécifiques sont également considérés comme drogues végétales. Les drogues végétales doivent être définies avec précision par la dénomination scientifique botanique (genre, espèce, variété, auteur) »*

Une HE est considérée comme une préparation à base de plante selon l'article R5121-1 du code de la santé publique. Cette préparation doit être définie de façon précise, c'est-à-dire avec la dénomination scientifique botanique ainsi que la partie de la plante utilisée. Il est aussi important de souligner que malgré les allégations thérapeutiques des HE, elles ne possèdent pas le statut d'un médicament, donc pas de numéro d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) (42).

▪ ***Conditions de culture, stockage, transport***

La qualité d'une HE ne réside pas seulement dans la seule identification de la plante dont elle est issue. De la culture jusqu'à la vente, un certain nombre de paramètres sont à contrôler pour s'assurer que le produit ne subit aucune contamination ou altération.

Pour la culture :

Quand la plante arrive à maturité, elle peut être récoltée. La plante ou partie de la plante doit être utilisée fraîche et exempte de toutes impuretés comme de la terre, infestations fongiques ou animales, morceaux d'autres végétaux. Si la culture d'une plante a nécessité l'emploi de produits phytosanitaires, les produits utilisés ne doivent pas être présents dans l'extrait obtenu.

Pour le stockage et le transport :

Les HE sont des produits très sensibles aux altérations. Les composés présents dans l'HE peuvent réagir avec la lumière, l'eau de l'humidité ambiante et l'oxygène contenu dans l'air. Ces réactions peuvent conduire à la formation de molécules initialement absentes de l'HE. Ces nouvelles molécules peuvent modifier les propriétés de l'HE et même rendre le produit dangereux à utiliser. Pour garantir l'innocuité du produit et sa composition, des flacons filtrants la lumière sont utilisés. Ces dits flacons sont remplis sous atmosphère contrôlée pour l'humidité et le taux d'oxygène ambiant. La température lors du stockage et du transport est aussi un paramètre à prendre en considération, car une température trop importante facilite les réactions d'oxydation. La norme AFNOR NF T75-001 et la norme ISO/TS 210:2014 précisent les conditions de stockage et transport (43).

### ▪ *Labels présents sur les huiles essentielles*

Un certain nombre de labels et acronymes sont présents sur les emballages des HE. Ils ont pour rôle d'informer sur la qualité du produit. En plus de ces labels, il est possible de trouver le terme d'HE « pure » qui indique que l'HE n'a pas subi d'ajout. Pour l'étiquetage des HE, la norme AFNOR NF T75-002 et la norme ISO/TS 211:2014 précisent les règles à respecter pour les fabricants (43).

#### HEBBD :

Cet acronyme présent sur la figure 3A signifie « Huile Essentielle Botanique et Biochimiquement Définie ». La plante qui a servi à la fabrication de cette HE a répondu à des tests botaniques sur le plan morphologique au niveau macro et microscopique. Elle répond aussi à des tests biochimiques comme de la chromatographie et de la spectrométrie inscrits à la pharmacopée européenne, qui permettent de vérifier que la plante utilisée est conforme d'un point de vue identité et que le CT correspond. On peut également trouver l'acronyme HECT qui signifie « Huile Essentielle Chémotypée », ce qui indique que la plante utilisée produit certaines molécules en particulier.

#### BIO :

L'appellation « BIO » est réservée aux produits issus d'une Agriculture Biologique (AB) qui répond à un certain nombre d'exigences de la législation européenne. Ce terme est présent sur la figure 4A.

#### Le logo AB :

Ce logo présent sur la figure 3B n'est pas obligatoire. Il a été créé par le ministre de l'agriculture. Son utilisation est soumise à une demande auprès de l'Agence Bio. Il indique que le produit est issu de l'AB.

#### Le logo « Eurofeuille » :

Ce logo présent dans la figure 3C est celui de l'AB européenne. Il est obligatoire. Il est accompagné d'un code qui permet de définir l'origine du produit et l'organisme qui certifie le produit comme étant issu de l'AB. Le code est organisé de la façon suivante : identifiant pays + bio + code organisme certificateur. En prenant pour exemple l'HE de lavande aspic citée précédemment : FR-BIO-01. Dans cet exemple, le code de l'organisme certificateur est 01 et correspond à « Ecocert » (44). L'ensemble des codes des organismes certificateurs est présent sur le site de l'Agence bio.



**A**



**B**



**C**

Figure 3 : Labels présents sur une HE (sources phytosun arome et Agence bio)

### e. Réglementation

En matière de réglementation, les HE ont différents statuts suivant leurs usages.

#### ▪ *Monopole pharmaceutique*

Les HE peuvent être vendues dans de nombreux commerces. En revanche, certaines HE du fait de leurs importantes neurotoxicités, leurs propriétés abortives ou cancérigènes ne peuvent être vendues qu'en pharmacie.

Ce monopole s'applique à quinze HE, la liste est fixée dans le code la santé publique à l'article D4211-13 (45).

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

#### ▪ *Différents statuts réglementaires*

Une HE peut avoir plusieurs statuts en fonction de son utilisation. Elle peut avoir le statut de denrée alimentaire, de complément alimentaire, de produit cosmétique ou aromatique dans le cas d'une utilisation en cuisine ou en parfumerie, mais également rentrer dans la composition de médicaments ou de produits biocides comme des répulsifs ou insecticides (46).

### ▪ *Préparations à base d'huiles essentielles en officine*

Le pharmacien d'officine est habilité à réaliser des préparations magistrales à base d'HE. C'est-à-dire qu'un patient ne peut les obtenir que sur prescription médicale.

L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) a soumis une consultation publique pendant 3 mois, du 10 janvier 2022 au 10 avril 2022, concernant les préparations officinales à base d'HE. Le but de cette consultation est de créer 3 monographies qui serviront de guide pour la réalisation de ces préparations (47). Les dénominations sont les suivantes :

- « Mélanges d'huiles essentielles destinés à la voie orale pour préparations officinales (note N°1281) »
- « Mélanges d'huiles essentielles destinés à une application cutanée pour préparations officinales (note N°1282) »
- « Mélanges d'huiles essentielles destinés à l'inhalation pour préparations officinales (note N°1283) »

Le 13 octobre 2022, le comité français de la pharmacopée a adopté ces notes. Les préparations officinales à base d'HE doivent contenir au maximum 3 HE. Pour chaque voie d'administration, une liste d'HE et d'excipients autorisés est établie.<sup>1</sup> Pour chaque HE, les toxicités et les limites d'utilisation sont indiquées.

### **f. Les différentes voies d'utilisation**

Selon le statut d'un produit à base d'HE : « complément alimentaire, cosmétique, biocide, aromatique ou entrer dans la composition de médicament » une voie d'utilisation est clairement définie (48,49).

#### ▪ *Per os*

La voie *Per Os* (PO) est la moins appropriée pour les HE. La quantité de produit qui peut être ingérée est faible et les molécules peuvent subir une étape de métabolisation, ce qui peut être à l'origine d'interactions médicamenteuses ou l'apparition de composés délétères pour certains organes. Cette voie est contre-indiquée en cas de pathologie digestive comme le reflux gastrique, un ulcère, ... Pour limiter les irritations digestives, il est possible d'utiliser la voie sublinguale qui offre un passage sanguin plus rapide. Cette voie peut être utilisée pour les compléments alimentaires.

---

<sup>1</sup>Avis de l'ANSM : <https://ansm.sante.fr/uploads/2022/01/10/20220110-pharmacopée-avis-instruction-2022-01.pdf>

- ***Cutanée***

La voie cutanée est l'une des plus appropriée. Les molécules présentes dans les HE peuvent passer rapidement au travers de la peau et diffuser dans tout l'organisme. Cette voie nécessite une dilution, de sorte d'éviter le risque d'irritation cutanée. Le pourcentage de dilution sera fonction de l'âge du patient ainsi que la zone d'application, notamment en cas d'application sur des muqueuses.

- ***Olfactive / diffusion***

Les HE sont des produits odorants. Une partie de l'aromathérapie sera basée sur l'inhalation. Pour inhaler des HE, plusieurs procédés sont possibles.

Diffusion atmosphérique :

L'HE est diffusée dans l'air d'une pièce à l'aide d'un diffuseur, généralement électrique. Ce mode de diffusion permet de faire des séances de 10 à 20 minutes par heure.

Inhalation sèche :

L'HE est déposée sur un support de type mouchoir jetable, tissu comme le dos d'un oreiller, stick inhalateur ou bien l'inhalation peut se faire directement au flacon. Il suffit de faire plusieurs inspirations pour profiter des propriétés des HE.

Inhalation humide :

L'HE est mise dans de l'eau chaude. Il faudra inhaler la vapeur chargée d'HE. Les composés présents dans la vapeur inhalée pourront pénétrer l'organisme par les poumons. L'inhalation dure en général entre 5 et 10 minutes.

Parmi ces 3 procédés, seule l'inhalation humide est responsable d'un passage sanguin d'HE.

- ***Vaginale et rectale***

Ovules :

La voie vaginale est utilisée pour les troubles gynécologiques. Un passage systémique reste possible par cette voie. La quantité d'HE utilisée doit rester faible.

Suppositoires :

La voie rectale est intéressante, car elle permet à une partie des HE de rejoindre la circulation sanguine sans effet de premier passage hépatique. Cette voie est également intéressante pour l'administration d'HE chez les enfants.

Par précaution, l'utilisation d'HE par voie rectale et vaginale se fera sur avis médical.

## **2. Principales toxicités des huiles essentielles**

Les HE sont des mélanges complexes et concentrés de composés chimiques. Chaque composé donne à une HE ses propriétés mais également ses toxicités. Connaître les toxicités des différentes familles chimiques présentes permet de définir les effets toxiques qu'une HE peut avoir (48,50).

### **a. Toxicité des dérivés monoterpéniques et sesquiterpéniques**

#### ***▪ Carcinogénèse***

Certaines plantes produisent des composés cancérogènes comme le méthyleugénol et le safrole. Ces molécules étant présentes dans certaines HE, il faut être vigilant quant à leur emploi. Exemple le safrole contenu dans l'HE de Sassafras (51).

#### ***▪ Toxicités cutanées***

##### **Irritations :**

Certaines HE peuvent être irritantes voire dermocaustiques. Elles peuvent faire apparaître des rougeurs ou des sensations de brûlures. Dans le cas d'une utilisation par voie orale cela peut également irriter les muqueuses. Il s'agit principalement de la toxicité des aldéhydes et des phénols. Un exemple est l'HE de cannelle de ceylan, qui contient du cinnamaldéhyde qui donne des propriétés dermocaustiques à cette HE.

##### **Allergies :**

Il est possible de voir apparaître une rougeur avec une démangeaison après l'application de certaines HE. Les HE conservées dans de mauvaises conditions peuvent s'oxyder et former des composés allergisants. D'autres HE peuvent contenir naturellement des molécules allergisantes. Les molécules principalement responsables sont des carbures oxydés, des aldéhydes et certains esters, par exemple le limonène de l'HE de citron. Si cette HE est mal conservée, le limonène qui est un carbure monoterpénique peut s'oxyder pour donner un composé allergisant le 1,2-dihydroxylimonène.

##### **Photosensibilisation :**

Cet effet toxique est rencontré principalement avec les HE d'agrumes. Elles contiennent des dérivés de la coumarine comme la furocoumarine. Il est recommandé de ne pas appliquer ou ingérer d'HE contenant des furocoumarines avant une exposition solaire. Le risque est la survenue de brûlures cutanées. L'HE de bergamote contient du bergaptène, cette furocoumarine est photosensibilisante.

#### ▪ *Toxicité hépatique*

Le foie est le lieu de nombreuses réactions métaboliques. Les HE n'échappent pas à ce métabolisme. Certains composés, notamment les phénols après biotransformation peuvent être toxiques pour les cellules hépatiques. Les HE riches en dérivés du phénol sont à limiter voire proscrites chez les patients atteints de problèmes hépatiques. Par exemple, le thym à thymol est à éviter par voie orale.

#### ▪ *Effets « hormone-like »*

Parmi les molécules présentes dans les HE, certaines peuvent stimuler des récepteurs hormonaux. On parle d'effet progestérone-like par exemple pour l'HE de marjolaine à coquille et œstrogène-like pour le viridoflorol de l'HE niaouli ou le sclaréol de l'HE de la sauge sclarée.

#### ▪ *Toxicité rénale*

Le rôle des reins est de filtrer le sang et d'excréter les xénobiotiques dans les urines. Les capacités métaboliques des reins sont beaucoup plus faibles que celles du foie, mais certaines molécules pourront subir des transformations. Les carbures monoterpéniques peuvent être transformés en éléments néphrotoxiques. Il est possible de rencontrer des alpha-pinène dans les HE de térébenthine ou de myrte verte. Les alpha-pinène après plusieurs mois d'inhalation montrent des effets néphrotoxiques chez le rat (52).

#### ▪ *Neurotoxicité et effet abortif*

Les cétones et les oxydes terpéniques sont responsables de nombreuses toxicités neurologiques, ainsi que du risque de provoquer un avortement. Par passage au travers de la barrière méningée, les cétones peuvent provoquer des convulsions, une altération de la conscience, des crises d'angoisse. Les patients avec des antécédents de pathologies neurologiques comme les crises d'épilepsie ne doivent pas utiliser les HE qui contiennent ces composés, comme l'HE de menthe poivrée qui contient de la menthone.

#### ▪ *Risques d'interactions médicamenteuses*

Certaines molécules peuvent impacter le métabolisme hépatique. Le citral ou le géraniol par exemple peuvent modifier l'activité enzymatique des cytochrome P450 (CYP450), soit par inhibition ou induction de ces enzymes (53,54). Il y a un manque important de données sur l'étude des interactions entre les CYP450 et les HE, ce qui rend complexe l'analyse d'interactions entre une HE et un médicament donné.

Certains composés étudiés permettent d'établir un lien entre une HE et une interaction probable, comme c'est le cas pour l'HE de géranium contenant du géraniol qui est susceptible d'inhiber de façon faible le CYP450 2B6. Parmi les chimiothérapies, certaines sont métabolisées par ce CYP 450, c'est le cas par exemple du Cy d'après sa monographie. Les interactions médicamenteuses ne sont pas spécifiques d'une famille de molécule car le citral est un aldéhyde et le géraniol est un alcool.

Ces interactions ne sont pas spécifiques des enzymes hépatiques. Au niveau intestinal l'administration concomitante de felodipine ou ciclosporine avec de l'HE de menthe poivrée a montré une augmentation des concentrations sanguines et de l'exposition du patient à ces médicaments (55). La synthèse des interactions est présente dans le tableau 3.

Toxicité	Carcinogénèse	Hormone-like	Interactions médicamenteuses	Cutanée	Hépatique	Rénale	Neurologique et abortif
Famille de molécule	Diverses molécules	Diverses molécules	Citral, géraniol	Aldéhydes, Carbures oxydés, Esters, Furocoumarines, Phénols	Phénols	Carbures monoterpéniques	Cétones, Oxydes terpéniques

*Tableau 3 : synthèse des toxicités en fonction des familles chimiques*

### **b. Recommandations et précautions d'utilisation**

Chaque HE possède une composition chimique qui lui est propre. Cette composition permet de connaître les limites de son utilisation. Pour que l'aromathérapie puisse être utilisée en minimisant le risque d'effets adverses, il y a un certain nombre de recommandations générales (47,49,56). La notion de dilution est abordée, mais mal définie. Dans les livres d'aromathérapie que l'on retrouve, les différents auteurs ne précisent pas les mêmes facteurs de dilution.

#### **▪ *Le nourrisson et l'enfant***

Les HE peuvent être toxiques pour le développement du nourrisson. Toutes les HE ne peuvent pas être utilisées. En dessous de 3 mois, aucune HE ne doit être utilisée. Les HE contenant des cétones et des oxydes sont proscrites.

#### **De 3 mois à 7 ans :**

Il est possible d'utiliser la diffusion atmosphérique, l'inhalation sèche ainsi que la voie cutanée diluée. Le temps d'inhalation est de quelques minutes de l'ordre de 5 à 10 minutes et les inhalations ne doivent pas être réalisées près de la source d'HE. La voie rectale est utilisable seulement à partir de 30 mois.

Les HA obtenues lors de la distillation pourront être utilisées sans dilution. Leurs utilisations sont contre-indiquées en cas de terrain allergique, également si certaines molécules toxiques du type cétones sont présentes dans l'hydrolat.

#### A partir de 7 ans et jusqu'à 15 ans :

Un plus grand nombre d'HE peut être utilisées. Néanmoins certaines HE ne seront utilisables qu'à partir de 12 ans voire 15 ans. Il est préférable de se référer aux informations disponibles sur les flacons et notices des vendeurs pour chaque HE utilisée. Aux précédentes voies d'administration viennent s'ajouter la voie cutanée à de plus grandes concentrations, également pure sur de très petites surfaces corporelles, par exemple pour l'arbre à thé. La voie orale est possible en faible quantité, principalement pour les essences d'agrumes. Les traitements à base d'HE dans cette jeune population doit durer le temps le plus court possible.

Il est également important de noter que la segmentation présente dans les recommandations et conseils d'utilisation se fait en fonction de l'âge. Celle-ci ne tenant pas compte du sexe de l'enfant, il est possible d'établir une critique sur la tranche d'âge de 7 à 15 ans. Dans le cas de jeune fille à la puberté précoce ou bien de jeune garçon, l'utilisation d'HE avec des propriétés oestrogène-like peut sûrement avoir un impact sur le développement hormonal. Il y a un cas rapporté de gynécomastie chez de jeunes garçons après une utilisation de lavande vraie et d'arbre à thé (57).

#### ▪ *La femme enceinte et allaitante*

Le manque d'information sur la possible tératogénéicité des HE font qu'il est préférable de ne pas utiliser d'HE par voie orale, cutanée ainsi que par inhalation humide pendant la grossesse et l'allaitement. Cependant, certaines HE sont utilisables sur avis d'un professionnel. Durant le premier trimestre de la grossesse les toutes les HE sont contre-indiquées. La diffusion atmosphérique ainsi que l'inhalation sèche restent possibles, car le passage dans le sang et le lait maternel est limité. Dans le cas d'HE utilisables pendant la grossesses et l'allaitement, il est recommandé de ne pas faire d'application sur le ventre ou sur les seins même si l'HE choisie est utilisable par voie cutanée. Le but est de prévenir l'ingestion d'HE par l'enfant lors de l'allaitement ainsi que de limiter un passage transcutané vers le fœtus.

#### ▪ *Les épileptiques et patients atteints de pathologies neurologiques*

Les HE à cétones et oxydes sont les plus toxiques pour le système nerveux. L'usage d'HE qui en contiennent est contre-indiqué chez ces patients, que la pathologie soit en cours d'évolution ou bien qu'il s'agisse d'antécédents. L'exemple que l'on peut donner est l'HE de menthe poivrée qui est contre-indiquée chez ces patients.

- ***Les asthmatiques***

L'utilisation d'HE est à limiter voire à proscrire chez les patients asthmatiques. Les HE riches en 1,8-cinéole peuvent irriter les bronches et provoquer une crise d'asthme, c'est le cas d'HE de niaouli. L'asthme ne contre-indique pas toutes les HE, en revanche l'usage doit être encadré par un professionnel de santé compétent en aromathérapie ainsi qu'un avis médical. L'HE de citron est utilisable chez l'asthmatique par exemple, car elle est composée principalement de limonène qui est un carbure terpénique.

- ***Les patients allergiques***

Les HE peuvent contenir des composés allergisants. Ces HE sont contre-indiquées chez les patients allergiques. Les autres HE sont à utiliser avec précaution, un test cutané est recommandé avant la première utilisation.

# Aspect prospectif : étude « UTOPIa »

## 1. Description de l'étude

L'étude « UTOPIa » a permis d'étudier la prise d'HE au sein d'une population de patients atteint d'un cancer du sein, majoritairement des femmes. Il s'agit d'une étude descriptive pour laquelle les investigateurs n'ont pas soulevé de question de départ, c'est-à-dire que cette étude est sans hypothèse. Cette étude était ouverte à tous les patients francophones sur le site « sentinelles », disponible au [www.seintinelles.com](http://www.seintinelles.com). Les patients, une fois inscrits sur le site « sentinelles » pouvaient accéder à toutes les études ouvertes, dont « UTOPIa ».

Après l'inscription et l'accès à l'étude, les patients doivent répondre à une première série de questions qui détermine si le patient est éligible ou non à l'étude. Pour pouvoir être inclus dans « UTOPIa », les patients doivent remplir 2 conditions : avoir plus de 18 ans et être atteint d'un cancer du sein ou avoir des antécédents de cancer du sein.

Cette étude clinique a dû soumettre des demandes d'autorisation auprès d'organismes, comme le Comité de Protection des Personnes. Il est également important de préciser que les données générées par cette étude sont anonymes et qu'il n'est pas possible de retrouver les patients grâce à leur questionnaire. Une fois les demandes effectuées et la mise en place des protocoles garantissant l'anonymat, le comité de protection des personnes a pu donner un avis favorable à l'étude « UTOPIa ».

## 2. Résultats de l'étude

### a. Population de l'étude

Les patientes ayant participé à l'étude sont au nombre de 813, seulement 291 des patientes ont consommé des HE pendant leur traitement et 522 n'en n'ont pas consommé comme le montre le tableau 3. Parmi les consommatrices d'HE, 211 patientes ont utilisé entre 1 et 3 HE. 53 patientes ont pris entre 4 et 6 HE. Les patientes restantes ont consommé de 7 à 9 HE pour 21 d'entre elles, et 6 patientes ont utilisé plus de 10 HE différentes dont 2 ont pris 17 HE différentes. Cette répartition est visible dans les tableaux 4 et 5.

Nombre total de patientes	Patientes consommatrices d'HE	Patientes non-consommatrices d'HE
813	291	522
Pourcentage	35,8 %	64,2 %

*Tableau 4 : Répartition des patientes en fonction de la consommation d'HE*

Nombre moyen d'HE	1 à 3	4 à 6	7 à 9	>10
Nombre Patients	211	53	21	6
Pourcentage	72,51 %	18,21 %	7,22 %	2,06 %

Tableau 5 : Nombre moyen d'HE par patientes

### b. Les huiles essentielles de l'étude

L'étude « UTOPIa » a mis en évidence l'utilisation de 46 HE différentes, toutes répertoriées dans le tableau 6. Les patientes avaient à disposition une liste d'HE dans laquelle certaines HE étaient présentes sous leur nom français mais également sous leur nom latin ou bien encore d'autres appellations. Par exemple, pour l'HE d'arbre à thé, on retrouvait aussi les noms de « tea tree » et de « melaleuca alternifolia ». Pour simplifier la liste d'HE seul le nom français de l'HE a été conservé, car certaines patientes ont coché plusieurs fois la même HE sous différentes appellations. Si certaines HE consommées n'étaient pas présentes dans la liste des HE proposées, les patientes ont pu ajouter les autres HE consommées. Une patiente a déclaré avoir pris de l'HE de pervenche de Madagascar, après vérification cette réponse a été écarté car il ne s'agit pas d'une HE mais d'un extrait glyciné.

Pourcentage d'utilisation	<1	[1-5[	[5-10[	[10-20[	[20-30[	> 30
HE	Armoise	Basilic	Autres	Citron	Hélichryse	Arbre à thé
	Bois de rose	Bois de hô	Citronnelle	Eucalyptus ssp.	Lavande vraie	Menthe poivrée
	Cajeput	Camphrier	Géranium rosat		Niaouli	
	Camomille	Cyprès	Lavande aspic		Ravintsara	
	Cannelle	Encens	Orange douce			
	Cèdre de l'atlas	Estragon	Petit grain bigarade			
	Ciste	Gaulthérie	Thym ssp.			
	Clou de girofle	Gingembre				
	Coriandre	Lavandin				
	Menthe des champs	Lédon du Groenland				
	Myrte	Mandarine				
	Origan	Pin sylvestre				
	Palmarosa	Romarin à verbenone				
	<i>Pervenche de Madagascar</i>	Sauge officinale				
	Rose					
	Saro					
	Sauge sclarée					
Ylang ylang						

Tableau 6 : Liste des HE

Certaines patientes ont également coché avoir pris une « autre » HE mais n'ont pas toujours spécifiée celle-ci. Le nombre total d'HE utilisées par les patientes est de 45. Il est possible de remarquer que dans cette liste pour certaines HE le CT n'est pas indiqué. L'absence de spécification du CT est gênante, car 2 CT différents donnent des toxicités possibles différentes. Les HE pour lesquelles le CT est absent et pour lesquelles il y a plusieurs variétés d'HE sont complétées par l'abréviation « ssp. » qui signifie « Sub SPecies » ou « Sous eSPèce » en français.

### c. Liste des huiles essentielles retenues

Parmi la totalité des HE relevées seules celles dont l'utilisation est significative sont retenues. C'est-à-dire toutes les HE utilisées par plus de 5 % des patientes. Pour les HE dont le CT est absent, il est considéré que seuls les CT les plus fréquents et facilement accessibles ont été utilisés. La liste de ces HE est présente dans le tableau 7.

Arbre à thé	Citron	Citronnelle	Eucalyptus citronnée	Eucalyptus globuleux
Eucalyptus radié	Géranium rosat	Hélichryse	Lavande aspic	Lavande vraie
Menthe poivrée	Niaouli	Orange douce	Petit grain bigarade	Ravintsara
Thym à linalol	Thym à thujanol	Thym à thymol		

*Tableau 7 : Liste des HE utilisées par minimum 5 % des patientes*

Il y a 14 HE qui ont été retenues sans tenir compte des CT. En prenant en compte les 3 ssp. d'eucalyptus et les 3 ssp. de thym, le nombre d'HE sélectionnées est de 18. Il a aussi été demandé aux patientes les traitements pris lors de la prise d'aromathérapie. Les traitements sont composés de chimiothérapies par voie IntraVeineuse (IV) et PO ainsi que d'hormonothérapie et de radiothérapie. L'ensemble des associations HE et traitement est présents dans le tableau 7.

HE	Arbre à thé	Citron	Citronnelle	Eucalyptus ssp.	Géranium rosat	Hélichryse	Lavande aspic	Lavande vraie	Menthe poivrée	Niaouli	Orange douce	Petit grain bigarade	Ravintsara	Thym ssp.		
<b>Chimiothérapies IV</b>	5-FU	5-FU	5-FU	5-FU	5-FU	5-FU	5-FU	5-FU	5-FU	5-FU	5-FU	5-FU	5-FU	5-FU		
	Bevacizumab	Bevacizumab	Cyclophosphamide	Cisplatine	Bevacizumab	Bevacizumab	Bevacizumab	Bevacizumab	Bevacizumab	Bevacizumab	Bevacizumab	Bevacizumab	Carboplatine	Bevacizumab	Cyclophosphamide	
	Carboplatine	Carboplatine	Docetaxel	Cyclophosphamide	Cyclophosphamide	Carboplatine	Carboplatine	Carboplatine	Carboplatine	Carboplatine	Carboplatine	Carboplatine	Carboplatine	Carboplatine	Docetaxel	
	Cisplatine	Cisplatine	Doxorubicine	Docetaxel	Docetaxel	Cisplatine	Cyclophosphamide	Cisplatine	Cyclophosphamide	Cisplatine	Cyclophosphamide	Cisplatine	Cyclophosphamide	Cyclophosphamide	Doxorubicine	
	Cyclophosphamide	Cyclophosphamide	Epirubicine	Doxorubicine	Doxorubicine	Cyclophosphamide	Docetaxel	Cyclophosphamide	Docetaxel	Cyclophosphamide	Docetaxel	Cyclophosphamide	Docetaxel	Docetaxel	Epirubicine	
	Docetaxel	Docetaxel	Gemcitabine	Epirubicine	Epirubicine	Docetaxel	Doxorubicine	Docetaxel	Doxorubicine	Docetaxel	Doxorubicine	Docetaxel	Doxorubicine	Docetaxel	Gemcitabine	
	Doxorubicine	Doxorubicine	Paclitaxel	Paclitaxel	Paclitaxel	Doxorubicine	Epirubicine	Doxorubicine	Epirubicine	Doxorubicine	Doxorubicine	Epirubicine	Doxorubicine	Epirubicine	Paclitaxel	
	Epirubicine	Epirubicine	Pertuzumab	Pertuzumab	Pertuzumab	Epirubicine	Paclitaxel	Epirubicine	Paclitaxel	Epirubicine	Paclitaxel	Epirubicine	Paclitaxel	Epirubicine	Paclitaxel	Pertuzumab
	Eribuline	Paclitaxel	Trastuzumab	Trastuzumab	Trastuzumab	Paclitaxel	Trastuzumab	Eribuline	Pertuzumab	Gemcitabine	Pertuzumab	Paclitaxel	Pertuzumab	Paclitaxel	Pertuzumab	Trastuzumab
	Paclitaxel	Pertuzumab	Trastuzumab Emtansine	Trastuzumab Emtansine	Vinorelbine	Pertuzumab		Gemcitabine	Trastuzumab	Mithoxantro ne	Trastuzumab	Pertuzumab	Trastuzumab	Trastuzumab	Trastuzumab Emtansine	
	Pertuzumab	Trastuzumab	Vinorelbine			Trastuzumab		Méthotrexat e	Vinorelbine	Méthotrexat e		Trastuzumab	Vinorelbine	Vinorelbine	Vinorelbine	
	Trastuzumab	Trastuzumab Emtansine				Vinorelbine		Paclitaxel		Oxaliplatine		Vinorelbine				

	Trastuzumab Emtansine	Vinorelbine						Pertuzumab		Paclitaxel					
	Vinorelbine							Trastuzumab		Pertuzumab					
								Trastuzumab Emtansine		Trastuzumab					
								Vinorelbine		Vinorelbine					
<b>Chimiothérapies PO</b>	Capecitabine	Capecitabine	Capecitabine	Capecitabine		Capecitabine	Palbociclib	Capecitabine	Capecitabine	Capecitabine	Capecitabine	Capecitabine	Capecitabine	Capecitabine	
	Everolimus	Everolimus	Cyclophosphamide	Everolimus		Everolimus		Cyclophosphamide	Everolimus	Cyclophosphamide	Everolimus	Everolimus	Everolimus	Cyclophosphamide	
	Lapatinib	Palbociclib	Everolimus	Lapatinib		Palbociclib		Everolimus	Olaparib	Everolimus	Palbociclib	Palbociclib	Palbociclib	Everolimus	
	Palbociclib		Palbociclib	Palbociclib				Palbociclib	Palbociclib	Palbociclib				Lapatinib	
			Vinorelbine					Vinorelbine		Vinorelbine				Palbociclib	
														Vinorelbine	
<b>Hormonothérapie</b>	Anastrozole	Anastrozole	Anastrozole	Anastrozole	Anastrozole	Anastrozole	Anastrozole	Anastrozole	Anastrozole	Anastrozole	Anastrozole	Anastrozole	Anastrozole	Anastrozole	
	Leuproréline	Leuproréline	Fulvestran	Exemestane	Leuproréline	Exemestane	Leuproréline	Leuproréline	Leuproréline	Leuproréline	Leuproréline	Leuproréline	Exemestane	Exemestane	Fulvestran
	Exemestane	Exemestane	Letrozole	Fulvestran	Letrozole	Fulvestran	Exemestane	Exemestane	Exemestane	Exemestane	Exemestane	Exemestane	Letrozole	Fulvestran	Letrozole
	Fulvestran	Fulvestran	Tamoxifène	Letrozole	Tamoxifène	Letrozole	Fulvestran	Fulvestran	Fulvestran	Fulvestran	Fulvestran	Fulvestran	Leuproréline	Letrozole	Tamoxifène
	Letrozole	Letrozole		Tamoxifène		Tamoxifène	Letrozole	Letrozole	Letrozole	Gosereline	Letrozole	Tamoxifène	Tamoxifène		
	Tamoxifène	Tamoxifène		Triptoreline		Triptoreline	Tamoxifène	Tamoxifène	Tamoxifène	Letrozole	Tamoxifène			Triptoreline	
	Triptoreline	Triptoreline					Triptoreline	Triptoreline	Triptoreline	Tamoxifène					
									Triptoreline						
<b>Radiothérapie</b>	OUI														

Tableau 8 : Liste des traitements et HE utilisées

Plusieurs molécules antinéoplasiques sont présentes dans le tableau 8 à la fois dans les thérapies IV et les thérapies PO. La nature de l'interaction entre une HE et une molécule n'est pas modifiée par la voie d'administration.

### **3. Analyse des Résultats**

Pour étudier les possibles interactions entre une HE et une molécule, l'utilisation de 2 sites internet est nécessaire. Ce sont des bases de données sur les plantes et des cas reportés d'interaction entre des molécules médicamenteuses et des plantes ou extraits de plantes. Il s'agit de « About Herbs » et « Hedrine ».

#### **a. Principales indications des huiles essentielles retenues**

Les indications retenues pour les HE citées sont les principales et proviennent soit de « About Herbs », soit de livres d'aromathérapie (48,49,58–60).

##### **▪ *Arbre à thé***

L'arbre à thé est également appelé « tea tree ». Son nom latin est *melaleuca alternifolia*. Cette HE est utilisable à partir de 3 ans. Cette HE est peu utilisée en diffusion et en PO. Sa principale voie d'administration est la voie cutanée. Elle possède des propriétés antibactériennes, antifongiques, antivirales et une action radioprotectrice.

##### **▪ *Citron***

L'HE de citron a des propriétés anti-nausées et antiémétiques en diffusion et également par voie orale. En PO, elle présenterait des propriétés anti-reflux gastriques et hépatoprotectrices mais ces allégations sont difficilement vérifiables par manque d'études à ce sujet. L'application cutanée et la diffusion de cette HE a des vertus anti-stress. Elle est utilisable en diffusion dès 3 mois en diffusion humide. Le D-limonène selon « About Herbs » aurait des propriétés préventives et curatives sur certains cancers mais cet effet n'est pas démontré chez l'humain.

##### **▪ *Citronnelle***

Cette HE possède des propriétés antalgiques et anti-inflammatoires en application cutanée. Par voie orale, elle possède une propriété anti-inflammatoire également. En diffusion elle est répulsive pour les insectes, cette propriété n'est pas utile dans les soins de support. La citronnelle est utilisable dès 6 ans.

- ***Eucalyptus citronné***

Par voie cutanée, elle a des vertus anti-inflammatoires, antalgiques et antifongiques. En PO, elle a également une action antifongique, également active sur *Candida Albicans*. Cette HE s'utilise à partir de 6 ans.

- ***Eucalyptus globuleux***

Par voie orale, l'eucalyptus globuleux a des propriétés mucolytiques, elle est donc utile pour les toux grasses. En diffusion, elle est antiseptique pour les voies respiratoires mais peu utilisée car irritant au niveau de l'arbre bronchique. En application cutanée, elle est antibactérienne et antivirale. Entre 6 et 12 ans, cette HE ne s'utilise qu'en diffusion. A partir de 12 ans elle est utilisable dans toutes les voies d'administration.

- ***Eucalyptus Radié***

Cette HE est antivirale par diffusion, par application cutanée ainsi qu'en usage oral. En diffusion, elle est également décongestionnante et expectorante. Cette HE peut s'utiliser dès 3 ans.

- ***Géranium rosat***

Par diffusion, cette HE est répulsive et acaricide. Ces propriétés ne sont pas exploitées pour les soins de support. Elle présente également des allégations antifongiques par voie cutanée et orale, avec une action sur *Candida Albicans*. Le géranium rosat est indiqué dès 3 mois.

- ***Hélichryse***

La seule voie d'administration possible pour cette HE est la voie cutanée. Elle est anti-ecchymose et anti-œdémateuse, elle possède des vertus cicatrisantes. Pour l'hélichryse son utilisation est possible dès 2 ans à condition de la diluer.

- ***Lavande aspic***

Cette HE est anti-inflammatoire, antibactérienne, antifongique et cicatrisante par voie cutanée. En revanche elle ne s'utilise pas dans d'autres voies d'administration. 6 ans est l'âge minimal pour utiliser cette HE.

- ***Lavande vraie***

La lavande vraie s'utilise comme anti-inflammatoire, antalgique, myorelaxant et cicatrisant au niveau cutané. Elle est anxiolytique, relaxante et sédative en diffusion ainsi que par voie orale. A l'inverse des autres HE, pour la lavande vraie il n'y a d'âge mais un poids minimale retrouvé dans les documents exploités. Cette HE s'utilise diluée à tout âge à partir de 6 kg.

- ***Menthe poivrée***

Cette HE est antalgique et anti-inflammatoire cutané. Elle possède des indications dans les nausées, les vomissements et les spasmes intestinaux. En revanche, elle n'est pas utilisée en diffusion. Elle s'utilise dès 7 ans, mais il faut la diluer.

- ***Niaouli***

Le niaouli est cicatrisant au niveau cutané et indiqué dans les brûlures de radiothérapie. Elle est antibactérienne et antivirale en diffusion et PO. Le niaouli peut être utilisé dès 30 mois, mais il ne sera pas utilisé sur le haut du corps avant 6 ans.

- ***Orange douce***

Il s'agit d'une HE relaxante, antistress et antispasmodique pour toutes les voies d'administration. Elle s'utilise dès 3 ans mais son usage doit rester ponctuel jusqu'à l'âge de 6 ans.

- ***Petit grain bigarade***

Cette HE est sédative, antistress et antispasmodique pour toutes les voies d'administration comme l'orange douce. Il est utilisable dès 3 mois, mais en usage dilué.

- ***Ravintsara***

En usage cutané, le ravintsara est antibactérien, antiviral et antifongique. Il est également relaxant et antistress par diffusion. Par voie orale, cette HE est également antivirale. Cette HE s'emploie à partir de 3 ans.

- ***Thym à linalol***

Par voie orale, le thym à linalol a des propriétés antivirales. Il est également antibactérien au niveau respiratoire et cutané. Il est également antifongique en application cutané. Cette HE doit être diluée avant usage et s'utilise à partir de 3 ans.

- ***Thym à thujanol***

En diffusion, cette HE est antibactérienne. Par voie orale et cutanée, il est antibactérien, antifongique et antiviral. Le thym à thujanol est également hépatoprotecteur. Le thym à thujanol, comme le thym à linalol est possible dès 3 ans.

- ***Thym à thymol***

Il est antalgique en application cutanée, antibactérien et antiviral par voie orale. En revanche cette HE ne s'utilise pas en diffusion. Cette HE ne s'utilise pas avant 12 ans.

L'âge à partir duquel une HE est utilisable reste indicatif. Il est difficile de trouver une référence fiable. Pour être le plus prudent possible dans l'utilisation d'une l'HE, l'âge indiqué est toujours l'âge le plus haut retrouvé dans les livres d'aromathérapie consultés.

Concernant les indications, elles sont toutes en accord avec les traitements de chimiothérapie. Elles servent principalement à lutter contre des douleurs, et des petites infections fongiques et virales. Une autre indication recherchée est l'action antistress, un cancer est une source de stress pour de nombreux patients. Les propriétés sédatives sont également recherchées lorsque le stress engendre une insomnie.

## **b. Toxicités des huiles essentielles retenues**

- ***Arbre à thé***

Cette HE peut être responsable d'irritations cutanées et d'allergies surtout si l'HE s'est oxydée. Par voie orale, il y a eu des cas rapportés de désorientation, de coma, de rashes systémiques. Des applications répétées d'HE d'arbre à thé et de lavande vraie auraient démontré des propriétés œstrogène-like et anti-androgène. Cela a créé une gynécomastie à 3 patients (57).

- ***Citron***

Les HE issues des agrumes sont riches en D-limonène, ce qui peut induire des irritations cutanées, des crises d'asthme ainsi que des troubles digestifs tels que des nausées et vomissements à très forte dose. Mais l'HE de citron reste bien toléré à des doses usuelles. Le D-limonène est également responsable d'une diminution de la réparation des lésions cutanées par inhibition de certaines cytokines et facteurs de croissance endothéliale. Pour prévenir un risque hémorragique dû à la diminution de la néo-vascularisation, cette HE est contre-indiquée par voie orale et cutanée chez les patients traités par anticoagulants, la diffusion reste possible.

- ***Citronnelle***

La citronnelle peut être irritante cutanée, c'est pour cela qu'il convient de la diluer.

- ***Eucalyptus citronné***

Cette HE est irritante cutanée, il faut la diluer avant usage.

- ***Eucalyptus globuleux***

Cette HE peut stimuler la pompe à proton, ce qui modifie le pH gastrique. Elle est contre-indiquée par voie orale en cas d'ulcère digestif. Les vapeurs de cette HE peuvent irriter les voies respiratoires et provoquer une crise d'asthme. Elle est contre-indiquée en cas d'antécédent de crise d'épilepsie. Les vapeurs peuvent également provoquer une irritation oculaire.

- ***Eucalyptus Radié***

L'eucalyptus radié peut comme le globuleux déclencher une crise d'épilepsie et les vapeurs dû à la diffusion peuvent irriter la corné. De ce fait, cette HE n'est pas utilisée par voie nasale, ni sur le haut du corps avant l'âge de 7 ans.

- ***Géranium rosat***

Cette HE peut perturber la glycémie par voie orale et également provoquer des allergies.

- ***Hélichryse***

L'hélichryse peut être irritante pour la peau et provoquer des ulcères digestifs en cas d'ingestion. Elle peut également perturber la coagulation, elle est contre-indiquée en cas de pathologie de l'hémostase et donc pour les patients traités par un anticoagulant.

- ***Lavande aspic***

Cette HE contient du camphre, il s'agit d'une cétone. L'HE de lavande aspic est neurotoxique et elle peut provoquer des crises d'épilepsie ainsi que des irritations oculaires si des vapeurs d'HE atteignent les yeux.

- ***Lavande vraie***

Cette HE est bien tolérée, en revanche elle peut provoquer des irritations et des allergies si elle s'est oxydée. Une faible action anti-ostrogénique.

- ***Menthe poivrée***

La présence de menthone, c'est-à-dire de cétones peut provoquer des crises d'épilepsie et des crises d'asthme. Cette HE contient également du menthol, qui est un alcool. Cela peut provoquer une bradycardie, des nausées et des brûlures d'estomac.

- ***Niaouli***

Cette HE contient du viridiflorol qui lui donne des propriétés œstrogène-like. Elle est donc contre-indiquée avec les antécédents de cancers hormono-dépendants. Cette HE est riche en 1,8-cinéole, elle peut provoquer des crises d'épilepsies et des crises d'asthme. Et les vapeurs peuvent irriter la cornée.

- ***Orange douce***

Les toxicités de cette HE sont l'irritation cutanée dû à la présence de D-limonène, la photosensibilisation. Ainsi que les toxicités que l'on retrouve pour l'HE de citron, car c'est une HE riche en D-limonène.

- ***Petit grain bigarade***

Le petit grain bigarade contient du linalol, en cas d'oxydation le linalol se transforme en aldéhyde qui est responsable d'irritation cutané et être allergisant.

- ***Ravintsara***

Il contient du 1,8-cinéole. Cette HE peut provoquer des crises d'épilepsie et d'asthme. Ainsi qu'une irritation de la cornée par les vapeurs d'HE lors de sa diffusion.

- ***Thym à linalol***

Les HE contenant du linalol peuvent devenir irritantes et allergisantes au niveau cutané après oxydation.

- ***Thym à thujanol***

Il n'y a pas d'élément dans la littérature qui indique les toxicités de cette HE.

- ***Thym à thymol***

Le thymol est une molécule appartenant aux phénols, donc cette HE peut provoquer une toxicité hépatique après métabolisation. Elle peut également provoquer des convulsions et des crises d'asthme. Il s'agit également d'une HE allergisante.

**c. Médicaments associés aux huiles essentielles retenues et risques d'interactions**

Les bases de données « About Herbs » ainsi que « Hedrine » sont également utilisées pour réunir des informations sur les molécules utilisées chez les patientes de l'étude, ainsi que les mêmes livres d'aromathérapie. Chacune HE est recherchée sur les 2 bases de données en ligne.

Dans la base de données « About Herbs » seules les HE suivantes étaient présentes : l'arbre à thé, la lavande vraie et la menthe poivrée. Pour la base de données « Hedrine » seules les HE suivantes étaient présentes : l'eucalyptus globuleux, la lavande vraie, la menthe poivrée, le niaouli, le thym à linalol. Parmi les 18 HE retenues, seulement 8 d'entre elles sont faiblement documentées sur de possible interactions médicamenteuses.

- ***Arbre à thé***

Cette HE agit sur les virus, bactéries et mycoses en perturbant la structure de la membrane des agents pathogènes. Ce mécanisme d'action est semblable pour certains antibiotiques et antifongiques. Par précaution, cette HE ne doit pas être utilisé si le patient est traité par ces médicaments (48). Les possibles propriétés œstrogènes-like de l'arbre à thé peuvent limiter l'action des médicaments d'hormonothérapie.

- ***Citronnelle et géranium rosat***

Ces 2 HE contiennent du géraniol. Le géraniol possède une action inhibitrice sur le CYP450 2B6 (48). Cette interaction n'étant pas quantifiée, il n'est pas possible de définir si cette interaction présente un risque réel ou supposé pour les patients sous chimiothérapies.

- ***Eucalyptus globuleux***

L'eucalyptus globuleux selon « Hedrin » possède une action inhibitrice sur les enzymes hépatiques. Cette action est faible et uniquement in vitro sur plusieurs CYP450 : 1A2, 3A4, 2C9 et le 2C19.

- *Lavande vraie*

La base de données « Hedrine » ne renseigne pas la nature de l'extrait de lavande vraie utilisée. Mais la lavande en association avec des anti-inflammatoires non stéroïdiens peut majorer le risque hémorragique par une synergie d'action anti-agrégant plaquettaire. Des propriétés œstrogène-like ont également été rapportées.

- *Menthe poivrée*

Cette HE a des propriétés inhibitrices enzymatiques sur plusieurs CYP450 hépatique et intestinaux. Au niveau hépatique, ce sont les CYP450 : 1A2, 3A4, 2C9 et 2C19. La puissance d'inhibition est inconnue et à ce jour aucun cas d'interaction chez l'homme n'a été rapporté. Au niveau intestinal, il s'agit de l'interaction avec la felodipine cité page 53.

- *Niaouli*

Le viridiflorol a une action faiblement œstrogène-like d'après « Hedrin ». Cette action peut gêner celle des traitements d'hormonothérapie.

- *Thym à linalol*

Pour cette HE, il s'agit d'une synergie d'action entre HE de thym à linalol, le curcuma et l'amphotéricine B. cette synergie favorise l'action de l'amphotéricine B.

#### **4. Synthèse**

Les toxicités des HE sont mal connues et les interactions entre les HE et les médicaments anticancéreux sont également peu recherchés et peu renseignés dans la littérature scientifique. Même si le risque d'interaction est supposé, il est préférable de le prendre en compte, car les anticancéreux sont des médicaments à marge thérapeutique étroite. Parmi les 8 HE précédentes, 3 HE ont des propriétés œstrogène-like et 4 ont des actions sur des CYP450. Cela peut être à l'origine de toxicités ou d'échappement thérapeutique. Le tableau 9 montre les HE et les chimiothérapies qui peuvent interagir entre elles. Pour vérifier la présence d'une interaction, les monographies des anticancéreux sont utilisées.

<b>Interaction</b>	<b>Inhibition enzymatique</b>				<b>Action œstrogène-like</b>		
<b>HE</b>	Citronnelle	Géranium rosat	Eucalyptus globuleux	Menthe poivrée		Lavande vraie	Niaouli
<b>CYP450 Ciblés par l'HE</b>	2B6		3A4	2C9	2C19	Arbre à thé	
<b>Molécules Pouvant interagir</b>	Cyclophosphamide (2B6/3A4/2C9/2C19)		Cyclophosphamide (2B6/3A4/2C9/2C19) Everolimus (3A4) Exemestane (3A4) Fulvestrant (3A4) Lapatinib (3A4/2C19) Letrozole (3A4) Olaparib (3A4) Paclitaxel (3A4) Palbociclib (3A4) Tamoxifene (3A4) Trastuzumab emtansine (3A4) Vinorelbine (3A4)			Anastrozole Exemestane Fulvestran Gosereline Letrozole Leuproréline Tamoxifène Triptoréline	

Tableau 9 : Interaction possible HE et chimiothérapie de l'étude « UTOPIa »

Dans l'étude « UTOPIa », le cyclophosphamide a été utilisé avec les HE de citronnelle et de géranium rosat. L'HE d'eucalyptus globuleux a été associée aux chimiothérapies suivantes : cyclophosphamide, everolimus, exemestane, fulvestran, lapatinib, letrozole, paclitaxel, palbociclib, tamoxifene, trastuzumab emtansine. Les molécules associées à l'HE de menthe poivrée sont : cyclophosphamide, everolimus, exemestane, fulvestran, letrozole, olaparib, paclitaxel, palbociclib, tamoxifene.

Ces associations sont à risques, car ces molécules sont métabolisées par les CYP450 ciblées par ces différentes HE, comme le montre le tableau 9. Ces interactions peuvent être responsable d'un retard d'élimination et donc de majorer les effets indésirables des chimiothérapies. Les HE de menthe poivrée et d'eucalyptus globuleux peuvent également avoir une action sur le CYP450 1A2, mais aucune des chimiothérapies présentes dans l'étude ne sont métabolisées par ce dernier.

Les HE d'arbre à thé, de lavande vraie et de niaouli ont été utilisées avec toutes les hormonothérapies présentes dans l'étude, sauf la gosereline qui n'a été utilisée qu'avec le niaouli. Ces associations peuvent être à l'origine d'interactions pharmacodynamiques, cela peut être à l'origine de toxicités ou bien d'échappement thérapeutique.

Les HE ayant des propriétés œstrogène-like sont contre-indiquées avec les antécédents de cancer hormono-dépendants. L'HE la plus utilisée dans l'étude est l'arbre à thé, environ 15 % dans la population totale de l'étude et environ 42 % parmi les 291 patientes utilisatrices d'HE. Or cette HE a montré des propriétés œstrogène-like dans un cas rapporté. L'arbre à thé devrait être davantage étudiée pour vérifier si cet effet est bien avéré. Cette étude montre que l'utilisation de l'aromathérapie dans le cancer du sein peut présenter des risques d'interactions avec les traitements mis en place. Il faut également noter que le manque d'information dans la littérature scientifique rend ces conclusions probablement trop simples, mais elles constituent une base de réflexion sur les interactions probables.

Les interactions décrites ne tiennent pas compte de la voie d'administration des HE. Or le risque n'est présent qu'à condition que l'HE pénètre dans l'organisme de la patiente. Ce qui est le cas pour la voie orale, la voie cutanée, l'inhalation humide, ainsi que les voies rectales et vaginales.

Dans cette étude, 381 associations HE/chimiothérapie ont été mises en évidence. Les informations disponibles permettent d'établir un risque d'interaction uniquement pour 50 associations, ce qui représente un faible nombre d'associations.

## Conclusion

Les MAC peuvent être bénéfiques pour le patient, mais certaines peuvent être à l'origine d'effets indésirables. Dans le cadre de l'aromathérapie, l'étude « UTOPIa » a permis de montrer pour le cancer du sein que les patientes sont nombreuses à utiliser les HE puisqu'environ un tiers d'entre elles y auraient recours.

Les HE sont bien décrites pour leurs propriétés et leurs indications, mais si on recherche des informations sur leurs toxicités ou les propriétés inductrices ou inhibitrices de cytochromes cela devient plus complexe. Les informations issues de cas rapportés sont intéressantes mais ne constituent pas une base d'informations suffisantes pour analyser correctement les risques encourus par les patientes. On peut de nouveau citer l'exemple de l'association de la lavande et de l'arbre à thé, qui a été responsable d'une gynécomastie. Mais une seule étude n'est pas une base d'informations suffisante, pour établir un lien solide entre ces HE et l'action œstrogène-like. En revanche par prudence, l'existence de ce cas crée une méfiance quant à leur utilisation dans les soins de support pour le cancer du sein. En plus du risque d'interaction médicamenteuse, les toxicités propres des HE peuvent majorer les effets indésirables des chimiothérapies. Les terpènes étant irritants pour la peau et les muqueuses, il est possible d'avoir des atteintes cutanéomuqueuses plus importantes chez les patients traités avec des HE. Si les effets indésirables deviennent plus importants, la stratégie thérapeutique peut changer, par exemple une diminution de la dose d'anticancéreux administrée. Cela peut être à l'origine d'une perte de chance pour la patiente.

L'origine des HE utilisées est également un point important pour prévenir l'apparition d'effets indésirables. Certaines HE étant onéreuses, il est facile de se laisser tenter par des HE de mauvaises qualités qui ont pu subir des ajouts. Les HE frelatées ou contaminées peuvent présenter un risque important pour le consommateur, et ce risque est plus important chez les patients en oncologie.

L'aromathérapie est déjà fortement utilisée dans le cancer du sein. Il est urgent de mieux encadrer son usage chez les patientes qui désirent y avoir recours dans le but de garantir un usage qui limitera le risque d'effets indésirables. Il est aussi primordial de disposer de plus d'études sur les interactions entre les chimiothérapies et les HE, car les connaissances actuelles sont insuffisantes pour assurer un usage sans risque chez les patients en oncologie.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Histoire et définition | Centre Paul Strauss [Internet]. [cité 8 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.centre-paul-strauss.fr/comprendre-le-cancer/histoire-et-definition>
2. Mécanisme de cancérisation - Qu'est-ce qu'un cancer ? [Internet]. [cité 9 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Qu-est-ce-qu-un-cancer/Mecanisme-de-cancerisation>
3. Types et stades des cancers - Qu'est-ce qu'un cancer ? [Internet]. [cité 9 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Qu-est-ce-qu-un-cancer/Types-et-stades-des-cancers>
4. fondation ARC, Espié M. Les cancers du sein [Internet]. 2020. Disponible sur: <https://www.fondation-arc.org/cancer/cancer-sein>
5. Les traitements - Professionnels de santé [Internet]. [cité 9 mars 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-traitements>
6. HAS. Synthèse d'avis HAS sur le Taxotere.pdf [Internet]. 2015 [cité 10 nov 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015\\_05/taxotere\\_sapub\\_ct13382.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015_05/taxotere_sapub_ct13382.pdf)
7. Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD, Procter M, Goldhirsch A, de Azambuja E, et al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial. *Lancet*. 25 mars 2017;389(10075):1195-205.
8. McGowan JV, Chung R, Maulik A, Piotrowska I, Walker JM, Yellon DM. Anthracycline Chemotherapy and Cardiotoxicity. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2017;31(1):63-75.
9. OMEDIT degré émetisant chimio.pdf [Internet]. 2018. Disponible sur: [www.omedit-centre.fr](http://www.omedit-centre.fr)
10. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). 28 mai 2009;4:196.
11. La douleur - Ministère de la Santé et de la Prévention [Internet]. [cité 7 sept 2022]. Disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/prises-en-charge-specialisees/douleur/article/la-douleur>
12. Evaluation de la douleur chez l'adulte [Internet]. [cité 7 sept 2022]. Disponible sur: [http://www.omedit-centre.fr/portail/gallery\\_files/site/136/2953/5062/11169.pdf](http://www.omedit-centre.fr/portail/gallery_files/site/136/2953/5062/11169.pdf)

13. echelle-EVA.pdf [Internet]. [cité 7 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.chu-montpellier.fr/fileadmin/medias/Pages/patients-visiteurs/Engagements-du-CHU/CLUD/Echelles/echelle-EVA.pdf>
14. Sommer C, Richter H, Rogausch JP, Frettlöh J, Lungenhausen M, Maier C. A modified score to identify and discriminate neuropathic pain: a study on the German version of the neuropathic pain symptom inventory (NPSI). *BMC Neurol.* 23 août 2011;11:104.
15. Douleur · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 7 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/douleur/>
16. Douleurs nociplastiques : une nouvelle entité à savoir reconnaître [Internet]. VIDAL. [cité 7 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/29597-douleurs-nociplastiques-une-nouvelle-entite-a-savoir-reconnaitre.html>
17. Apaiser la souffrance physique et morale | Fondation ARC pour la recherche sur le cancer [Internet]. [cité 8 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.fondation-arc.org/vivre-avec-apres-cancer/apaiser-douleurs-cancer/apaiser-souffrance-physique-morale>
18. Thérapeutique antiémétiques chez l'adulte associées à la chimiothérapie anticancéreuse [Internet]. [cité 11 sept 2022]. Disponible sur: [http://www.omedit-centre.fr/portail/gallery\\_files/site/136/2953/5062/8911.pdf](http://www.omedit-centre.fr/portail/gallery_files/site/136/2953/5062/8911.pdf)
19. Ettl J. Management of Adverse Events Due to Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitors. *Breast Care (Basel).* avr 2019;14(2):86-92.
20. Tabbara IA, Robinson BE. Hematopoietic growth factors. *Anticancer Res.* févr 1991;11(1):81-90.
21. CHIMIOETHERAPIES ORALES CONVENTIONNELLES : informer, prévenir et gérer leurs effets indésirables - Ref: CHIMORALTE2021 [Internet]. 2020 [cité 11 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/CHIMIOETHERAPIES-ORALES-CONVENTIONNELLES-informer-prevenir-et-gerer-leurs-effets-indesirables>
22. Iki S, Urabe A. [Prevention and treatment of the side effects of cancer chemotherapy]. *Gan To Kagaku Ryoho.* oct 2000;27(11):1635-40.
23. Fontanella C, Bolzonello S, Lederer B, Aprile G. Management of Breast Cancer Patients with Chemotherapy-Induced Neutropenia or Febrile Neutropenia. *Breast Care (Basel).* avr 2014;9(4):239-45.
24. Sibaud V, Lebœuf NR, Roche H, Belum VR, Gladieff L, Deslandres M, et al. Dermatological adverse events with taxane chemotherapy. *Eur J Dermatol.* 1 oct 2016;26(5):427-43.

25. Pinto C, Barone CA, Girolomoni G, Russi EG, Merlano MC, Ferrari D, et al. Management of Skin Toxicity Associated with Cetuximab Treatment in Combination with Chemotherapy or Radiotherapy. *Oncologist*. févr 2011;16(2):228-38.
26. Kwakman JJM, Elshot YS, Punt CJA, Koopman M. Management of cytotoxic chemotherapy-induced hand-foot syndrome. *Oncol Rev*. 13 mai 2020;14(1):442.
27. Bilancia D, Rosati G, Dinota A, Germano D, Romano R, Manzione L. Lapatinib in breast cancer. *Ann Oncol*. juin 2007;18 Suppl 6:vi26-30.
28. A quoi servent les soins de support ? - Qualité de vie [Internet]. [cité 11 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Qualite-de-vie/Soins-de-support>
29. Avis relatif à l'avenant n° 21 à la convention nationale du 4 avril 2012 organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie.
30. Greenlee H, DuPont-Reyes MJ, Balneaves LG, Carlson LE, Cohen MR, Deng G, et al. Clinical practice guidelines on the evidence-based use of integrative therapies during and after breast cancer treatment. *CA Cancer J Clin*. 6 mai 2017;67(3):194-232.
31. Science&Santé n°20 · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 17 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/magazine/sciencesante-n20/>
32. 21.6.7-Communique-therapies-complementaires.pdf [Internet]. [cité 17 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/wp-content/uploads/2021/06/21.6.7-Communique-therapies-complementaires.pdf>
33. Bontoux D, Couturier D, Menkès CJ, Allilaire MMJF, Duboousset J, Bontoux D, et al. Thérapies complémentaires — acupuncture, hypnose, ostéopathie, tai-chi — leur place parmi les ressources de soins. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*. mars 2013;197(3):717-57.
34. Trujillo-Rodríguez D, Faymonville ME, Vanhauzenhuysse A, Demertzi A. Chapter 18 - Hypnosis for cingulate-mediated analgesia and disease treatment. In: Vogt BA, éditeur. *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. Elsevier; 2019 [cité 25 nov 2022]. p. 327-39. (Cingulate Cortex; vol. 166). Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780444641960000182>
35. Berretta M, Pepa CD, Tralongo P, Fulvi A, Martellotta F, Lleshi A, et al. Use of Complementary and Alternative Medicine (CAM) in cancer patients: An Italian multicenter survey. *Oncotarget*. 25 déc 2016;8(15):24401-14.
36. Article L5121-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 25 nov 2022]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000044628485](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000044628485)

37. Article L4211-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 25 nov 2022]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000046126054](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000046126054)
38. ANSM. Médicaments à base de plantes et huiles essentielles - ANSM [Internet]. [cité 9 janv 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/notre-perimetre/les-medicaments/p/medicaments-a-base-de-plantes-et-huiles-essentielles>
39. Wang X, Shen Y, Thakur K, Han J, Zhang JG, Hu F, et al. Antibacterial Activity and Mechanism of Ginger Essential Oil against *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. *Molecules*. 30 août 2020;25(17):3955.
40. Wani AR, Yadav K, Khursheed A, Rather MA. An updated and comprehensive review of the antiviral potential of essential oils and their chemical constituents with special focus on their mechanism of action against various influenza and coronaviruses. *Microb Pathog*. mars 2021;152:104620.
41. Carson CF, Hammer KA, Riley TV. *Melaleuca alternifolia* (Tea Tree) Oil: a Review of Antimicrobial and Other Medicinal Properties. *Clin Microbiol Rev*. janv 2006;19(1):50-62.
42. AFSSAPS. Recommandations relatives aux critères de qualité des huiles essentielles. 2008;18.
43. AFNOR. Normes AFNOR pour les huiles essentielles [Internet]. 2006 [cité 13 nov 2022]. Disponible sur: [https://www.doc-developpement-durable.org/file/Fabrications-Objets-Outils-Produits/Huiles-essentielles/FICHES\\_PLANTES&HUILES/Normes\\_AFNOR\\_HE.pdf](https://www.doc-developpement-durable.org/file/Fabrications-Objets-Outils-Produits/Huiles-essentielles/FICHES_PLANTES&HUILES/Normes_AFNOR_HE.pdf)
44. Agence Bio [Internet]. [cité 18 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.agencebio.org/>
45. CSP. Article D4211-13 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 9 janv 2022]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000006913469/#LEGIARTI000006913469](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006913469/#LEGIARTI000006913469)
46. DGCCRF. Huiles essentielles : conseils pour les utiliser en toute sécurité [Internet]. 2017. Disponible sur: <https://www.economie.gouv.fr/particuliers/comment-utiliser-huiles-essentielles-en-toute-securite>
47. ANSM. Avis d'instruction de projet de monographie à la pharmacopée française [Internet]. [cité 18 oct 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/vos-demarches/industriel/commenter-les-textes-en-enquete-publique>
48. Couic-Marinier F, Touboul A. *Le guide Terre vivante des huiles essentielles*. Mens: Terre vivante; 2017. (Le guide Terre vivante).
49. Baudoux D. *Aromathérapie*. Malakoff: Dunod; 2017. (Les nouveaux chemins de la santé).
50. DGCCRF. Recommandations sanitaires pour l'emploi d'huiles essentielles dans les compléments alimentaires [Internet]. 2019 [cité 19 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/complements-alimentaires-huiles-essentielles>

51. Miller JA, Miller EC. The metabolic activation and nucleic acid adducts of naturally-occurring carcinogens: recent results with ethyl carbamate and the spice flavors safrole and estragole. *Br J Cancer*. juill 1983;48(1):1-15.
52. National Toxicology Program. Toxicity studies of  $\alpha$ -pinene administered by inhalation to F344/N rats and B6C3F1/N mice. *Toxic Rep Ser*. mai 2016;(81):NTP-TOX-81.
53. WANG J, LIU Y, CAI Y, ZHANG F, XIA G, XIANG F. Cloning and Functional Analysis of Geraniol 10-Hydroxylase, a Cytochrome P450 from *Swertia mussotii* Franch. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*. 23 août 2010;74(8):1583-90.
54. Tang H, Long N, Dai M, Lin L, Li J, Sun F, et al. Effect of citral on mouse hepatic cytochrome P450 enzymes. *Pharm Biol*. 3 juill 2018;56(1):337-43.
55. Ulbricht C, Basch E, Weissner W, Hackman D. An evidence-based systematic review of herb and supplement interactions by the Natural Standard Research Collaboration. *Expert Opinion on Drug Safety*. sept 2006;5(5):719-28.
56. Millet F. *Le grand guide des huiles essentielles*. Paris: Marabout; 2015.
57. Henley DV, Lipson N, Korach KS, Bloch CA. Prepubertal gynecomastia linked to lavender and tea tree oils. *N Engl J Med*. 1 févr 2007;356(5):479-85.
58. Maillard A. *Le grand guide de l'aromathérapie et des soins beauté naturels*. Paris: J'ai lu; 2015.
59. Festy D. *Le guide illustré Festy des huiles essentielles: les 100 huiles essentielles les plus courantes, + de 800 pathologies traitées*. Paris: Leduc.s pratique; 2018.
60. Festy D. *Ma bible des huiles essentielles: [guide complet d'aromathérapie]*. Paris: Leduc.s; 2017.

## Serment de Galien

**Je jure, en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples.**

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

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

**De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.**

**En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.**

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

**Claude Galien (Claudius Galenus)**