



HAL
open science

Intérêts des Huiles essentielles dans les pathologies respiratoires d'origine virale : état des lieux en 2021

Juliette Zinberg

► **To cite this version:**

Juliette Zinberg. Intérêts des Huiles essentielles dans les pathologies respiratoires d'origine virale : état des lieux en 2021. Sciences du Vivant [q-bio]. 2022. dumas-04193197

HAL Id: dumas-04193197

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04193197>

Submitted on 1 Sep 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.



THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1

Thèse en vue du

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée par

Juliette Zinberg

Née le 26/12/1993 à Saint Herblain

**Intérêts des Huiles
essentielles dans les
pathologies
respiratoires
d'origine virale : état
des lieux en 2021**

**Thèse soutenue à Rennes
le 28 Janvier 2022**

devant le jury composé de :

Françoise LOHEZIC-LE DEVEHAT

Maître de Conférences à l'Université de Rennes 1/
Président

Sophie TOMASI

Professeur à l'Université de Rennes 1/ Directeur de
thèse

Pauline DELAN

Docteur en pharmacie/ Examineur



THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1

Thèse en vue du

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée par

Juliette Zinberg

Née le 26/12/1993 à Saint Herblain

**Intérêts des Huiles
essentielles dans les
pathologies
respiratoires
d'origine virale : état
des lieux en 2021**

**Thèse soutenue à Rennes
le 28 Janvier 2022**

devant le jury composé de :

Françoise LOHEZIC-LE DEVEHAT

Maître de Conférences à l'Université de Rennes 1/
Président

Sophie TOMASI

Professeur à l'Université de Rennes 1/ Directeur de
thèse

Pauline DELAN

Docteur en pharmacie/ Examineur

Liste des enseignants-chercheurs de la faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques de Rennes pour l'année universitaire 2021-2022

ANNEE 2021-2022

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

		Statut	Discipline
ABASQ-PAOFAI	Marie-Laurence	MCF	Chimie analytique
ANINAT	Caroline	MCF	Toxicologie
AUGAGNEUR	Yoann	MCF	Biochimie
BACLE	Astrid	MCUPHP	Biopharmacie
BEGRICHE	Karima	MCF	Pharmacologie
BOUSARGHIN	Latifa	MCF	Microbiologie
BOUSTIE	Joël	PR	Pharmacognosie
BRANDHONNEUR	Nolwenn	MCF	Pharmacie galénique
BRUYERE	Arnaud	MCF	Pharmacie clinique
BUREAU	Loïc	PAST	Nutraceutique
CHOLLET-KRUGLER	Marylène	MCF	Chimie analytique
COLLIN	Xavier	MCF	Chimie pharmaceutique
DAVOUST	Noëlle	PAST	Officine
DELALANDE	Olivier	MCF	Mathématiques- Physique
DELMAIL	David	MCF	Biologie cellulaire
DION	Sarah	MCF	Parasitologie
DOLLO	Gilles	MCUPHP	Pharmacie galénique
DONNIO	Pierre Yves	PUPHP	Hygiène-Santé publique
FAILI	Ahmad	PR	Immunologie
FARDEL	Olivier	PUPHP	Physiologie
GADAIS	Charlène	MCF	Chimie pharmaceutique
GAMBAROTA	Giulio	PR	Mathématiques- Physique
GICQUEL	Thomas	MCUPHP	Pharmacologie
GILOT	David	MCF	Physiologie
GOUAULT	Nicolas	MCF	Chimie pharmaceutique
GOUGEON	Anne	PR	Microbiologie
HITTI	Eric	MCF	Mathématiques- Physique

JEAN	Mickaël	MCF	Chimie pharmaceutique
JOANNES	Audrey	MCF	Toxicologie
LAGENTE	Vincent	PR	Pharmacologie
LE CORRE	Pascal	PUPHP	Biopharmacie
LE FERREC	Eric	MCF	Physiologie
LE GALL-DAVID	Sandrine	MCF	Microbiologie
LE PABIC	Hélène	MCF	Biochimie
LECUREUR	Valérie	MCF	Physiologie
LEGOUIN-GARGADENNEC	Béatrice	MCF	Chimie analytique
LOHEZIC-LE DEVEHAT	Françoise	MCF	Pharmacognosie
LORANT (BOICHOT)	Elisabeth	PR	Pharmacologie
MARTIN-CHOULY	Corinne	MCF	Pharmacologie
MOREL	Isabelle	PUPHP	Biologie cellulaire
NOURY	Fanny	MCF	Mathématiques-Physique
PINEL-MARIE	Marie-Laure	MCF	Biochimie
PODECHARD	Normand	MCF	Biologie cellulaire
PORÉE	François Hugues	PR	Chimie pharmaceutique
POTIN	Sophie	MCUPHP	Pharmacie clinique
RENAULT	Jacques	MCF	Chimie pharmaceutique
ROUILLON	Astrid	MCF	Biochimie
SERGENT	Odile	PR	Biologie cellulaire
SPARFEL-BERLIVET	Lydie	PR	Toxicologie
TOMASI	Sophie	PR	Pharmacognosie
VERNHET	Laurent	PR	Toxicologie

Remerciements

Après sept longues années d'études, me voilà au bout de mon travail. Un travail de longue haleine ; une page se tourne. Je tenais à remercier toutes les personnes qui ont contribué à mon épanouissement durant ces années à la Faculté de Pharmacie.

En premier lieu, je tiens à témoigner ma reconnaissance envers l'ensemble des membres de mon jury de thèse. Mes remerciements :

A Madame Le Devehat Françoise, qui m'a fait l'honneur de présider mon jury de thèse.

A Madame Tomasi Sophie, ma directrice de thèse, qui a toujours fait preuve de bienveillance à mon égard, ainsi que de patience, de réactivité et d'écoute.

A Madame Delan Pauline, qui a accepté d'être examinateur de mon jury. Merci de m'avoir fait découvrir le métier de pharmacien d'officine, de m'avoir fait aimer ce métier et de m'avoir fait confiance à tous les niveaux durant toutes ces années d'études. Ce fut un plaisir de travailler à vos côtés.

Merci à tous les professeurs de la Faculté de pharmacie de l'Université de Rennes 1, ainsi qu'aux intervenants du « DU Aromathérapie » qui m'ont amené à travailler sur ce sujet passionnant.

De plus, je tiens également à remercier toutes les personnes qui me sont chères :

Mon Papa et ma Maman, qui ont toujours été là pour moi ; ils m'ont toujours soutenu de près ou de loin dans tous mes projets. C'est grâce à eux si j'en suis là aujourd'hui. Un grand merci pour l'amour que vous m'avez donné et qui m'est si cher. Je vous aime.

Ma sœur, « ma sestra », Pauline, qui elle aussi, par sa franchise, me tire vers le haut et m'apporte beaucoup chaque jours. Merci d'avoir été compréhensive pendant la PACES, je sais que je n'étais pas facile. Je t'aime.

Merci à mes amis:

Lauriane, ma « sœur de cœur », nous avons commencé la PACES ensemble et avons évolué ensemble : mon pilier durant mes études et encore aujourd'hui. Je te remercie de m'avoir tiré vers le haut et d'avoir toujours été là pour moi. Merci d'être entrée dans ma vie (nous nous rappellerons toujours de l'appel de JML). Hâte de te rejoindre dans le pays finistérien.

Juliette, Charlotte, Guillaume et Sarah, qui ont aussi participé à mon épanouissement personnel, aussi bien par leur joie de vivre, par les nombreux échanges, moments et repas partagés ensemble qui restent gravés.

Elsa, qui, par sa sensibilité, son écoute, m'a apporté beaucoup. Je ne te remercierai jamais assez de m'avoir accompagné au Canada ; tu es une des seules à avoir vécu une partie de ma vie là-bas. Merci de m'avoir donné le rôle de marraine, je tâcherai de tenir ce rôle du mieux que je pourrai.

Maëlen et Marie, pour ces supers discussions autour d'un petit plat. J'aime passer du temps avec vous, que ce soit en voyage, autour d'une partie de Times'up ou autour d'une poêlée de cèpes.

Marie, le début des études se sont faites avec toi, je n'oublierai jamais nos moments passés ensemble au lycée ou à la fac.

Sozic, de par nos nombreux échanges téléphoniques, tu me soutiens quelle que soit la distance. J'apprécie que nous puissions être aussi proches tout en étant loin. Loin des yeux mais certainement pas loin du cœur. Je te remercie encore.

Les Doctresses : par nos soirées festives et les nombreux apéritifs dinatoires (toujours plus dingues les uns que les autres). Vous avez contribué à ma « décompression » des jeudis soir ;)

A ma promo de pharma, et quelle promo! Merci pour les rigolades.

Serment de Galien

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

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

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

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

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

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

Table des matières

LISTE DES ENSEIGNANTS-CHERCHEURS DE LA FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE RENNES POUR L'ANNEE UNIVERSITAIRE 2021-2022	1
REMERCIEMENTS	3
SERMENT DE GALIEN	5
LISTE DES ABREVIATIONS	9
LISTE DES FIGURES	10
LISTE DES TABLEAUX.....	11
INTRODUCTION	12
1 GENERALITES SUR LES HUILES ESSENTIELLES	13
1.1 DEFINITION (1)(2)	13
1.2 HISTOIRE (1)	13
1.3 REGLEMENTATION (4)(5)	16
1.4 PROCEDES DE FABRICATION	17
1.4.1 <i>Distillation</i>	17
1.4.1.1 Sèche	17
1.4.1.2 Hydrodistillation	17
1.4.1.3 Entraînement à la vapeur d'eau	19
1.4.1.4 Hydrodistillation sous vide et sous micro-ondes (VMHD)	19
1.4.1.5 Expression mécanique à froid des agrumes	19
1.4.2 <i>Extraction au CO₂ supercritique</i>	19
1.5 PRECAUTIONS D'EMPLOI (1)(2)(8)	20
1.6 COMPOSITION DES HUILES ESSENTIELLES (2)(8).....	21
1.6.1 <i>Monoterpènes non hydroxylés : C₁₀H₁₆</i>	21
1.6.2 <i>Monoterpenols : C₁₀H₁₅OH</i>	23
1.6.3 <i>Cétones</i>	24
1.6.4 <i>Monoterpènes aldehydiques :</i>	26
1.6.5 <i>Ethers oxydes monoterpéniques</i>	26
1.6.6 <i>Esthers monoterpéniques :</i>	27
1.6.7 <i>Sesquiterpènes :C₁₅H₂₄</i>	29
1.6.8 <i>Méthyl-éthers :</i>	31
1.6.9 <i>Phénols aromatiques :</i>	32
1.6.10 <i>Sesquiterpénols :</i>	34
1.6.11 <i>Aldéhydes aromatiques</i>	35

1.6.12	Lactones:.....	36
1.6.13	Coumarines:.....	37
2	LES PATHOLOGIES ORL.....	38
2.1	L'ANGINE.....	38
2.1.1	Définition (9)(10)(11).....	38
2.1.2	Étiologie.....	38
2.1.3	Traitement et Prise en charge	38
2.1.3.1	L'enfant (9)	38
2.1.3.2	L'adulte	39
2.2	L'OTITE (12)(13).....	40
2.2.1	L'otite moyenne.....	41
2.2.2	L'otite sérumuqueuse (OSM)	42
2.3	LE RHUME (14).....	42
2.4	LA TOUX (15).....	43
2.5	LA LARYNGITE (16).....	43
2.6	LA RHINOPHARYNGITE (16)(17).....	43
2.7	LA SINUSITE (18)	44
2.8	LA GRIPPE (19).....	45
2.8.1	Présentation du virus (20).....	45
2.8.2	Les symptômes (19).....	46
2.8.3	Les traitements (19).....	46
2.9	LA COVID-19.....	47
2.9.1	Présentation du virus (21).....	47
2.9.2	Structure virale (22).....	47
2.9.3	Cycle viral (22)(21).....	49
2.9.4	Symptômes (21).....	50
2.9.5	Évolution de la maladie	51
3	LES HUILES ESSENTIELLES ANTIVIRALES.....	51
3.1	INTRODUCTION (1).....	51
3.2	LES VIRUS IMPLIQUES DANS LES PATHOLOGIES ORL (26).....	52
3.3	LES HUILES ESSENTIELLES ANTIVIRALES LES PLUS CONNUES PAR LES PATIENTS ET LES PLUS DELIVREES A L'OFFICINE	52
3.3.1	Ravintsara (27)	52
3.3.2	Arbre à thé (1)(2)(30).....	53
3.3.3	Niaouli (1)(31).....	54
3.4	MECANISMES GENERAUX DES HE SUR LES VIRUS (25)(32)	55
3.5	ACTIONS DES HUILES ESSENTIELLES SUR DIVERS VIRUS RESPIRATOIRES	56

3.5.1	<i>Influenza et parainfluenza virus : Différentes études</i>	56
3.5.1.1	Études <i>in vitro</i>	56
3.5.1.2	Études <i>in vivo</i> chez l'animal	69
3.5.1.3	Études cliniques	71
3.5.2	<i>Le SARS COV2</i>	71
3.5.2.1	Études <i>in vitro</i>	72
3.5.2.2	Essais cliniques	78
3.5.2.3	Rééducation olfactive par les HE des patients présentant une anosmie en post-infection COVID-19	83
3.5.3	<i>La Rhinosinusite</i>	86
3.5.3.1	Étude <i>in vitro</i>	86
3.5.3.2	Études cliniques	87
3.5.4	<i>Activité antivirale par aérosol, exemple de l'Arbre à thé (TTO) et de l'HE d'Eucalyptus (EUO) (64)</i>	88
3.6	EFFICACITE DES HUILES ESSENTIELLES SUR D'AUTRES PATHOLOGIES RESPIRATOIRES NON VIRALES : L'ASTHME, LA BRONCHITE ET LA BPCO (65)	90
3.6.1.1	Étude clinique randomisée en double aveugle : 1,8-cinéole versus placebo chez les patients souffrant d'asthme corticodépendant (66)	90
3.6.1.2	Étude multicentrique en double aveugle : 1,8-cinéole versus placebo chez les patients présentant un asthme bien contrôlé (67)	91
3.6.1.3	Étude randomisée en double aveugle dans le cadre d'une bronchite aiguë : 1,8-cinéole versus placebo (68)	92
3.6.1.4	Étude des effets du 1,8-cinéole sur la BPCO (68)	93
3.6.1.5	Effet anti-inflammatoire du 1,8-cinéole (70) :	93
3.6.1.6	Synthèse des études cliniques portant sur ces pathologies	94
4	CONCLUSION	95
4.1	LA GRIPPE	95
4.2	LA COVID	96
4.2.1	<i>Effet antiviral</i>	96
4.2.2	<i>Amélioration de la fonction olfactive</i>	97
4.3	LA RHINOSINUSITE	97
5	BIBLIOGRAPHIE	98

Liste des abréviations

HE : Huiles essentielles

CSP : Code de la Santé Publique

VMHD : Hydrodistillation sous vide et sous micro-onde

IM : Intra-musculaire

IV : Intra-veineux

gtte : Goutte

VO : Voie orale

VC : Voie cutanée

IMAO : Inhibiteurs de la Monoamine-oxydase de type A

IRS : Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine

ORL : Oto-rhyno-laryngé

TROD : Test rapide d'orientation diagnostique

OMA : Otite moyenne aiguë

ATB : antibiotique

TTO : Tea tree oil (Huile essentielle d'arbre à thé)

RAA : Rhumatisme Articulaire Aigu

SGA : Streptocoque du groupe A

HTA : Hypertension artérielle

LDH : Lactate deshydrogenase

DO : Dysfonction olfactive

BPCO : Bronchites Pneumopathiques Obstructives Chroniques

BALA : B2- Agonistes de Longue durée

VEMS : Volume expiratoire maximal par seconde

CYP : Cytochrome P 450

HV : Huiles Végétales

Liste des Figures

Figure 1: Schéma représentant le montage de l'hydrodistillation (7)	18
Figure 2: Prise en charge de l'angine chez l'enfant (9)	39
Figure 3: Test de Mac Isaac (9)	39
Figure 4: Prise en charge de l'angine aiguë chez l'adulte (9)	40
Figure 5: Anatomie de l'oreille (13).....	41
Figure 6: Prise en charge de l'OMA purulente (12).....	42
Figure 7: Structure du virus de la grippe (20).....	46
Figure 8: Structure du virus COVID-19 (22).....	48
Figure 9: Cycle du SARS-COV-2 dans la cellule hôte (22)	50
Figure 10 : Différents mécanismes antiviraux des huiles essentielles (25)	55
Figure 11: Efficacité de protection par MAC contre l'infection par le virus H1N1-2009 de la cellule MDCK (36)	58
Figure 12: Graphique représentant la charge virale AIV en fonction de la concentration de MOEO (40)	63
Figure 13: Graphique représentant le TCID ₅₀ en fonction de la concentration de MOEO (40)	65
Figure 14: Résultats de l'utilisation de CA _{Peo} avant et après traitement sur différentes souches virales (43)	67
Figure 15: Les différents sites d'action des huiles essentielles sur les protéines virales du COVID-19 (47).....	71
Figure 16: Comparaison des TDI entre les deux groupes post-URTI versus post-traumatique à 8 semaines et 16 semaines du traitement (59)	84
Figure 17: Mode d'action du 1,8-cinéole sur l'asthme et la sinusite (70).....	93

Liste des Tableaux

Tableau 1: Efficacité antivirale de l'huile essentielle d'Arbre à thé sur différents virus (37) ..	60
Tableau 2: Efficacité combinée de l'oseltamivir et du MOEO sur le nombre de copies du génome du virus AIV (par PCR) (40).....	65
Tableau 3: Résultats représentant les concentrations d'huiles essentielles inhibant de 50% la croissance cellulaire (48)	72
Tableau 4: Résultats cliniques à J1 et J7 du traitement (53).....	79
Tableau 5: Résultats biochimiques des deux groupes d'étude à J1 et J7 du traitement (53)....	79
Tableau 6: Distribution des différents symptômes dans les deux groupes d'étude avant et après intervention (55).....	81
Tableau 7: Distribution des différents symptômes dans les deux groupes d'étude avant et après intervention (55).....	81
Tableau 8: Résultats des mesures biologiques à J7 après administration du traitement dans les deux groupes d'étude (55)	82
Tableau 9: Distribution des différents symptômes à J1, J4 et J7 dans les deux groupes d'étude (63).....	87
Tableau 10: Processus d'inflammation entre les deux groupes après 7 jours d'observation (63)	88
Tableau 11: Survie relative du virus de la grippe-A en suspension exposé à EUO et TTO à différentes concentrations et temps d'exposition (64).....	89

INTRODUCTION

Si l'aromathérapie existe depuis des millénaires en Inde ou en Chine, la demande en huiles essentielles en France ainsi que l'intérêt des patients se sont accrus parallèlement à une méfiance vis à vis de l'allopathie.

En tant que pharmacien d'officine, la demande croissante en huiles essentielles nous oblige à actualiser nos connaissances et à nous former pour apporter notre expertise scientifique à une clientèle qui souvent s'inscrit dans une tendance globale de recherche d'alternatives dites « naturelles ».

Par ailleurs, l'usage massif des antibiotiques a contribué au développement des résistances bactériennes. Or, dans le cadre des pathologies bénignes, les huiles essentielles sont considérées comme des « antibiotiques naturels » dont l'offre est libre et abondante en pharmacie sans passer par le parcours médical ; la patientèle oublie alors qu'il s'agit souvent de produits puissants dont l'utilisation nécessite des règles de prudence : « médecine naturelle ne veut pas dire sans danger ».

Durant la période hivernale, les pathologies de la sphères ORL explosent avec leur cortège de symptômes représentant un motif très fréquent d'entrée dans une pharmacie.

Depuis le 29 juin 2021, les pharmaciens sont habilités à réaliser un test d'orientation diagnostic pour détecter l'origine de l'angine. Le conseil officinal dont celui que je donne au quotidien aux patients de la pharmacie où je travaille, est d'autant plus important que la majeure partie des pathologies hivernales est souvent d'origine virale. La pharmacie d'officine représente le premiers recours pour les patients qui cherchent à soulager leurs symptômes.

Les huiles essentielles sont des agents présentant une composition complexe.

C'est pourquoi après un DU d'aromathérapie, j'ai décidé d'approfondir mes connaissances afin d'offrir un conseil pertinent aux patients tout en veillant au bon usage de cette médecine dite « douce ». Je me suis donc naturellement orientée vers la délivrance des huiles essentielles pour répondre aux pathologies de la sphère ORL. Forte de cette expertise, mon rôle de pharmacienne s'en trouve renforcé au service des patients.

Je vais m'attacher dans cette thèse à définir le terme « huiles essentielles » par sa composition, son histoire, sa législation. Puis, je présenterai ensuite les pathologies ORL virales telles que l'angine, l'otite, la laryngite ainsi que la COVID-19.

Enfin j'analyserai les études récentes concernant les HE et leurs activités sur les virus impliqués dans les pathologies ORL.

1 GENERALITES SUR LES HUILES ESSENTIELLES

1.1 Définition (1)(2)

Les huiles essentielles sont considérées comme des "préparations" à base de plantes. (Article R5121 du CSP)

Ce sont des "produits odorants, généralement de composition complexe, obtenus à partir d'une matière première végétale botaniquement définie, soit par entraînement par la vapeur d'eau, soit par distillation sèche, ou par un procédé mécanique approprié sans chauffage".

Une huile essentielle est le plus souvent séparée de la phase aqueuse par un procédé physique n'entraînant pas de changement significatif de sa composition.(3) Selon leur utilisation et leur revendication, les huiles essentielles sont soumises à la réglementation des produits cosmétiques, des biocides (sprays assainissants), ou des médicaments à base de plantes.

Une huile essentielle est considérée comme un médicament si elle est présentée comme ayant des propriétés pour soigner ou prévenir des maladies humaines ou lorsqu'elle a une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. Elle peut également être utilisée comme excipient (aromatisant par exemple) dans la formule d'un médicament. En pharmacie, les huiles essentielles peuvent être délivrées sous forme de préparations magistrales ou telles quelles.

Les huiles essentielles peuvent subir un traitement ultérieur approprié. Elles peuvent être commercialement dénommées comme étant déterpénées, désesquiterpénées, rectifiées ou exemptes de « x ».

- une HE déterpénée est une huile essentielle privée, partiellement ou totalement, des hydrocarbures monoterpéniques.
- une HE déterpénée et désesquiterpénée est une huile essentielle privée, partiellement ou totalement, d'hydrocarbures mono- et sesquiterpéniques.
- Une HE rectifiée est une huile essentielle qui a subi une distillation fractionnée dans le but de supprimer certains constituants ou d'en modifier la teneur.
- Une HE exempte de « x » est une huile essentielle qui a subi une élimination partielle ou complète d'un ou de plusieurs constituants.

1.2 Histoire (1)

L'utilisation des HE a évolué au cours du temps:

- Les plantes aromatiques utilisées dans l'alimentation, en macération, infusion ou décoction.
- Les plantes aromatiques brûlées ou mises à infuser/macérer dans une huile végétale, c'est là qu'on découvre le lien entre activité et substance odorante.
- Les substances odorantes sont extraites. C'est à cette période qu'est découvert le mot « huile essentielle » ; grâce à la distillation.
- Les composants des huiles essentielles sont reliés à une activité qui leur est propre : activité physique, chimique, biochimique des arômes des plantes.

Il y a 40 000 ans, les Aborigènes du continent Australien utilisaient déjà couramment les feuilles de *Melaleuca alternifolia* en fumigation afin de soigner les affections respiratoires. Cette fumigation deviendra plus tard l'inhalation. Ils utilisaient aussi de l'argile contenant des plantes broyées pour cicatriser les blessures et soigner des brûlures.

En Inde, il y a 7000 ans, l'utilisation des « eaux aromatiques » était très importante. Les parfums étaient utilisés en médecine pour les sacrifices religieux, pour traiter le corps et l'esprit. Le basilic y était sacré.

Il y a 3000 ans, apparaissent de nombreuses formules de bains et de massages contenant des plantes aromatiques. C'est là qu'apparaissent à la fois la distillation et l'utilisation des plantes aromatiques en fonction de leur action physiologique. La médecine indienne ayurvédique a codifié l'usage de nombreuses plantes aromatiques et leurs pouvoirs dans le milieu médical en relation avec les chakras.

En -3500 av JC, en Chine, le bois aromatique était utilisé comme encens ; c'est possiblement là qu'a été découvert l'extraction des huiles essentielles à partir de plantes infusées.

En -3000 et -2000 av-JC, en Égypte, une méthode rudimentaire de distillation était utilisée. Les plantes aromatiques étaient utilisées par les médecins afin de soigner les malades, mais aussi lors de pratiques magiques, religieuses et ésotériques. Les plantes utilisées en Égypte étaient d'origine locale mais certaines étaient importées d'Éthiopie ou d'Extrême Orient. Par exemple des vins aromatiques étaient utilisés pour des vertus anesthésiques. Mais le plus marquant était l'utilisation des HE pour l'embaumement (imprégnation complète des tissus du défunt) avec un mélange d'extrait aromatique : de cèdre et de basilic.

Aussi, les fumigations étaient très utilisées à partir d'un mélange de soixante plantes : le *Kyphi*, utilisé comme remède et pour désinfecter les maisons. Ce mélange continuera à être très utilisé en Grèce et Rome.

En -1500 av JC, les écrits d'Imhotep utilisent des recettes qui se rapprochent beaucoup de l'aromathérapie d'aujourd'hui. En effet, les plantes aromatiques étaient transformées grâce aux gommés résines (issues de la concentration et de la dessiccation du latex contenu dans les lactifères de certaines plantes), puis par infusion dans des huiles végétales, entraînant la libération des essences végétales. En -1500 av JC, les Perses inventèrent la distillation. Les Hébreux utilisèrent aussi les arômes lors d'offices religieux. Ils nomment une des plantes aromatiques « l'Ezob », considérée comme plante miraculeuse capable d'enrayer les infections les plus graves. Il s'agirait de l'Origan de Syrie.

Au I^e siècle, un ouvrage est rédigé sur la phytothérapie, présentant de nombreuses plantes aromatiques. Cet ouvrage a été écrit par Pedanius Dioscoride.

Les Romains, quant à eux, ont donné une grande importance au Basilic. Les Grecs et les Romains utilisaient beaucoup de bains aromatiques pour restaurer la vigueur sexuelle et modérer les conséquences de leurs excès.

Les Arabes ont permis une évolution considérable de la chimie et de la technique de distillation. Ils produisent de nombreux parfums (à Damas surtout). On leur attribua le titre de « Fondateurs de l'aromathérapie » bien que l'intérêt des HE était peu connu. Peu après, les Musulmans ont repris les techniques de distillation, les ont perfectionnées et ont repris l'utilisation de ces plantes en thérapeutique. Par exemple Ibn Sina (alias Avicenne) produisit la première HE pure, il publia ensuite plus de 100 ouvrages médicaux faisant référence à de nombreuses HE.

Dès le Moyen Âge, les croisades permirent de rapporter l'art de la distillation en France, grâce à l'utilisation d'épices et d'extraits aromatiques. Le mot « aromaterri » est donné aux apothicaires dès le XV^e siècle.

Fin du XVI^e début du XVII^e , plus de 100 HE sont utilisées pour traiter des troubles précis. Sous Louis XIV on utilisait beaucoup d'HE pour se parfumer et notamment l'eau florale. C'est en 1600 qu'est créée la fameuse « Eau de Mélisse des Carmes ».

Une histoire raconte que 4 voleurs s'enduisaient d'un vinaigre aromatique composé de cannelle, giroflier, menthe poivrée, lavande ; afin de se protéger des pestiférés qu'ils allaient dépouiller. Cette méthode « immunitaire » sera utilisée jusqu'au début du XX^e siècle.

La révolution industrielle fit oublier l'utilisation des huiles essentielles.

Charles-Maurice de Tayllerland Périgord, se prémunit du poxvirus grâce aux HE.

En 1887, en France, des travaux expérimentaux ont été entrepris par Chamberland afin de prouver que les HE étaient capables de neutraliser un germe.

En 1888, Cadéac et Meunier publient des résultats de recherches ; et de nombreux médecins et pharmaciens donnèrent les mêmes résultats.

En 1928, c'est à cette date que le terme « aromathérapie » fut créé, c'est le chercheur lyonnais René-Maurice Gattefossé en faisant des recherches qui le crée, il se brule la main, et plonge sa main dans un vase rempli d'HE. S'ensuit une guérison ultrarapide sans infection ni cicatrice. C'est alors qu'en 1931 il publia son ouvrage « Aromathérapie », où il mit en lumière la relation structure activité des composants d'une huile essentielle. Il donna des pouvoirs antitoxiques, antiseptiques, calmants, stimulants, tonifiants aux HE.

En 1960, Jean Valnet publia un ouvrage, s'extasiant des effets curatifs des HE. C'est alors que naissent plusieurs écoles françaises enseignant l'aromathérapie.

1.3 Réglementation (4)(5)

Il existe certaines huiles essentielles qui peuvent uniquement être mises en vente par le pharmacien. Les huiles essentielles délivrables qu'en pharmacie suivent un référentiel qualité décrit dans la Pharmacopée européenne ou française. C'est dans ces derniers référentiels qu'est décrit la dénomination scientifique exacte de l'HE ainsi que son chimiotype et sa composition chimique.

Voici les 15 Huiles essentielles concernées par la vente exclusive en pharmacie:

- Grande absinthe (*Artemisia absinthium* L.)
- Petite absinthe (*Artemisia pontica* L.)
- Armoise commune (*Artemisia vulgaris* L.)
- Armoise blanche (*Artemisia herba alba* Asso L.)
- Armoise arborescente (*Artemisia arborescens* L.)
- Thuya du Canada ou cèdre blanc (*Thuja occidentalis* L.)
- Cèdre de Corée (*Thuja Koraenensis* Nakai), dits "cèdre feuille"
- Hysopé (*Hyssopus officinalis* L.)
- Sauge officinale (*Salvia officinalis* L.)
- Tanaisie (*Tanacetum vulgare* L.)
- Thuya (*Thuja plicata* Donn ex D. Don.)
- Sassafras (*Sassafras albidum* [Nutt.] Nees)
- Sabine (*Juniperus sabina* L.)
- Rue (*Ruta graveolens* L.)

- Chénopode vermifuge (*Chenopodium ambrosioides* L. et *Chenopodium anthelminticum* L.)
- Moutarde jonciforme (*Brassica juncea* [L.] Czernj. et Cosson).

Certaines HE ci-dessous sont considérées comme ayant un rapport bénéfice/risque négatif. Il est alors préférable de ne pas les délivrer.

Elles ont des propriétés :

- Neurotoxiques pour l’Absinthe, la Thuya, la Sauge officinale ;
- Irritantes pour la Sabine et la Moutarde ;
- Phototoxiques pour la Rue
- Cancérogènes pour le Sassafras

Les autres huiles essentielles ne relèvent pas du monopole pharmaceutique. Elles sont donc en vente libre dans plusieurs circuits. Dans ce cas, elles ne doivent pas revendiquer d’indications thérapeutiques dans la mesure où leur composition ne garantit pas un effet thérapeutique avéré.

1.4 Procédés de fabrication

1.4.1 Distillation

1.4.1.1 Sèche

Elle correspond au chauffage sans eau et est tombée en désuétude puisque cette technique utilisait de fortes températures et échauffait la matière première ce qui entraînait la formation de produits cancérogènes. Elle est principalement utilisée pour l’extraction sur du bois (cade, écorce de bouleau), très intéressante en parfumerie.

1.4.1.2 Hydrodistillation

Les composés aromatiques volatils sont très souvent entraînés à la vapeur d’eau (6).

C’est une technique ancestrale avec amélioration des matériaux et du contrôle des paramètres au cours du temps. Elle consiste en la macération de la plante dans l’eau portée à ébullition. Les poches à essence sont alors éclatées sous l’effet de l’humidité et de la chaleur.

Ensuite, par décantation dans un essencier, on a obtention de deux phases liquides : eau florale (hydrolat), et d’autre part une phase huileuse, l’huile essentielle. Celle-ci est en générale au-

- un robinet 3 voies (*M*);
- une jonction (*B*) située à un niveau supérieur de 20 mm à la graduation la plus haute du tube *JL*;
- un dispositif de chauffage adapté, permettant une régulation fine de la température;
- un support vertical avec un anneau horizontal recouvert d'un matériau isolant
- un entonnoir de remplissage (*N*).

1.4.1.3 Entraînement à la vapeur d'eau

La vapeur est formée directement dans l'alambic : chauffage d'eau sous la grille sur laquelle repose la matière végétale. Elle est recommandée pour la Lavande, menthe, basilic, géranium rosat, petits grains. Cette technique apporte une amélioration de la qualité des produits en minimisant les altérations hydrolytiques. C'est alors qu'on appelle « huile essentielle » le produit de cette distillation.

1.4.1.4 Hydrodistillation sous vide et sous micro-ondes (VMHD)

Le matériel végétal frais est soumis à des ondes de fréquence d'environ 2450 MHz (four à micro-ondes domestique). Les molécules d'eau excitées par le rayonnement vont rompre les poches contenant les composés aromatiques. Les essences sont libérées rapidement. Les avantages sont la rapidité et la similitude de la composition de l'huile par rapport à une hydrodistillation classique.

1.4.1.5 Expression mécanique à froid des agrumes

Cette méthode correspond à la rupture ou la dilacération par pression des sacs oléifères contenus dans l'écorce de fruits, le zeste. Les fruits sont introduits dans un tunnel sous agitation et sont râpés sur un tapis équipé de pointe, permettant de lacérer les zestes sur toute la superficie du fruit. Il y a alors expulsion de jus et d'huile. L'essence est ensuite récupérée par la centrifugation permettant de séparer l'huile de la phase aqueuse. On nomme le produit obtenu « essence » puisqu'aucune modification chimique n'a eu lieu.

1.4.2 Extraction au CO₂ supercritique

Elle est réservée à la parfumerie.

1.5 Précautions d'emploi (1)(2)(8)

L'aromathérapie n'est pas sans risques d'utilisations. C'est pourquoi certaines précautions d'emploi sont à suivre :

- Utilisation des HE pures et naturelles, conservées dans des bonnes conditions (à l'abri de la lumière par exemple)
- Ne pas utiliser d'HE chez la femme enceinte, allaitante et chez l'enfant de moins de 3 ans.
- En cas d'épilepsie, un avis médical est conseillé avant l'utilisation des HE. En effet, certaines HE abaissent le seuil épiléptogène et peuvent entraîner des crises d'épilepsies (comme le 1,8-cinéole qui est neurotoxique)
- Chez les personnes présentant un terrain allergique cutané, ou présentant une dermatite atopique, il est recommandé de réaliser un « test de tolérance cutanée » pour les HE à appliquer sur la peau. Pour se faire : déposer 1 à 2 gouttes dans le pli du coude. Si une réaction cutanée apparaît au bout de 10 minutes, elle contre-indique l'utilisation de cette HE.
- Ne pas utiliser une HE par inhalation chez les personnes asthmatiques.
- Ne pas avaler les HE pures, elles peuvent brûler les muqueuses digestives.
- Ne pas appliquer d'HE pures sur les muqueuses, dans le nez ou le conduit auditif.
- Ne jamais déposer d'HE dans les yeux. Si une HE est en contact avec l'œil, rincer l'œil pendant 5 minutes et appliquer un coton imprégné d'huile végétale
- Ne jamais injecter d'HE en IM ou IV
- Se laver les mains après avoir utilisé une HE qu'elle soit pure ou diluée
- Ne pas laisser les flacons d'HE à portée des enfants
- Respecter strictement les voies d'administration, les posologies et les contre-indications.

Les HE neurotoxiques sont riches en cétones et lactones et sont abortives par voie orale. Elles contre-indiquent leurs utilisations chez la femme enceinte et les enfants.

Les HE dermocaustiques sont à appliquer diluées à au moins 5%. Les monoterpènes et les phénols sont les plus dermocaustiques.

Les HE photosensibilisantes sont les HE riches en fluorocoumarines (les HE provenant de zestes d'agrumes). Elles peuvent provoquer des brûlures en cas d'exposition au soleil après utilisation.

Les HE hépatotoxiques sont les phénols, elles peuvent altérer les fonctions hépatiques.

Les HE néphrotoxiques altèrent les fonctions du rein en attaquant le néphron (comme le camphre).

1.6 Composition des huiles essentielles (2)(8)

La formule brute générale est $(C_5H_8)_n$:

- Si $n = 1$ l'isoprène
- $n = 2$ $C_{10}H_{16}$ monoterpènes
- $n = 3$ $C_{15}H_{24}$ sesquiterpènes
- $n = 4$ $C_{20}H_{32}$ diterpènes
- $n = 5$ $C_{25}H_{40}$ sesterterpènes
- $n = 6$ $C_{30}H_{48}$ triterpènes
- $n = 8$ $C_{40}H_{64}$ tétraterpènes

Ci-dessous sont classés par type structural les composés retrouvés dans les HE.

1.6.1 Monoterpènes non hydroxylés : $C_{10}H_{16}$

On retrouve surtout les monoterpènes non hydroxylés chez les conifères.

COMPOSANTS	HUILES ESSENTIELLES
Limonène	Orange, Citron, Pamplemousse, Bergamote
α -pinène	Pin sylvestre, Sapin baumier, Cyprés, Epinette noire, Genévrier commun, Ciste ladanifère (CT pinène)
β -pinène	Sapin Baumier, Carotte cultivée, Romarin officinal, Lavande vraie, Petit Grain de Bigaradier, Oranger, Nérolé
Sabinène	Ravintsara, Achillée millefeuille, Lédon du Groenland, Genévrier
Camphène	Sapin argenté, Sapin Baumier
Phellandrène	Elemi de Manille
Myrcène	Lentisque pistachier, Vergerette du Canada
δ -3-carène	Cyprés vert ou de Provence
<i>p</i> -cymène	Ajowan, Sariette des montagnes, Thym vulgaire
Ocimène	Clocinum, Lavande vraie

α et γ -terpinènes	Limettier, Citronnier, Coriandre douce
Terpinolène	Arbre à thé

Propriétés :

- Anti-infectieux : Bactéricides, fongicides, virucides
- Excellents antiseptiques atmosphériques
- Immunostimulants
- Antalgiques en action percutanée
- Toniques et stimulants généraux (effet cortisone-like)
- Veino-lymphatiques

COMPOSANTS	TOXICITE (8)
Limonène	Pas de dermocausticité sauf le limonene oxydé Néphrotoxique
α -pinène	Risque de dermosensibilisation pour l' α - pinène oxydé Néphrotoxique quand pris de façon prolongée
β -pinène	Pas irritant mais dermosensibilisant quand il est oxydé Néphrotoxique quand pris de façon prolongée
Sabinène	Pas de toxicité
Camphène	Légers risques de réactions cutanées ou de carcinogénicité
Phellandréne	Faible risque d'irritation ou de toxicité
Myrcène	Néphrotoxique, Hépatotoxique (utilisé de façon chronique)
δ -3-carène	Toxicité quand inhalé, dermosensibilité quand oxydé
<i>p</i> -cymène	Dépourvu de toxicité, il peut être légèrement irritant ou allergisant
Ocimène	Aucune toxicité
α et γ -terpinènes	α : allergies (tea tree) γ : pas irritant ni allergisant, très peu de toxicité , il peut être mutagène ou non en fonction de la concentration
Terpinolène	Piège les radicaux, Entraîne des réactions allergiques

1.6.2 Monoterpenols : C₁₀H₁₅OH

COMPOSANTS	HUILES ESSENTIELLES
Linalol	Bois de rose, Coriandre douce, Thym vulgaire à linalol, Lavande vraie, Lavandin, Bois de hô, Neroli, Petit Grain de Bigaradier, Ylang-ylang
Menthol	Menthe poivrée et Menthe des champs
Citronnellol	Géranium rosat
Géraniol	Geranium, Palmarosa, Thym vulgaire à géraniol, Rose, Citron, Citronnelle
Terpinèn-4-ol	Arbre à thé, Marjolaine des coquilles
α -terpinéol	Ravintsara, Eucalyptus radié
Bornéol	Thym à feuilles de sarriette, Inule odorante
Thujanol	Thym vulgaire à thujanol, Marjolaine à coquilles, Marjolaine à thujanol
Pipéritol	Eucalyptus mentholé
Myrténol	Myrte commun
Nérol	Nérol
Lavandulol	Lavande vraie

Propriétés :

- Anti-infectieux: bactéricides, virucides, fongicides
- Excellents immunostimulants
- Toniques généraux et surtout neurotoniques
- Géraniol et Nérol : répulsifs, antiseptiques
- Linalol : anxiolytique, sédatif, calmant, antiseptique, antioxydant, cicatrisant, répulsif.

COMPOSANTS	TOXICITE (8)
Linalol	Très faible risque de réactions cutanées
Menthol	Hépatotoxique quand administré de façon chronique (4 semaines : quotidiennement). Il peut y avoir des réactions d'hypersensibilité cutanée avec une utilisation cutanée ou orale

Citronnellol	Faible risque allergisant, légèrement toxique, il peut être irritant, et peut être cancérigène
Géraniol	Sensibilité cutanée, légère toxicité aigüe et chronique
Terpinèn-4-ol	Un peu de toxicité, non irritant ni allergisant
α -terpinéol	Pas de toxicité
Bornéol	Très peu de risque de toxicité, GABA action (confusions, nausées, convulsions)
Nérol	Irritant, allergisant et présente une toxicité si pris à grande concentration (toxicité aigüe)

1.6.3 Cétones

COMPOSANTS	HUILES ESSENTIELLES
Thuyone	Thuya, Tanaïsie, Absinthe, Saugé officinale, Saugé trilobée
Pinocamphone	Hysopé officinale
Pulégone	Menthe puliot
Carvone	Carvi, Menthe verte
Pipéritone	Menthe poivrée, Eucalyptus mentholé
Menthone	Menthe poivrée, Menthe des champs
Tagétone	Tagètes
Verbénone	Verveine, Romarin officinal à verbénone
Italidones	Hélicryse
Camphre (=Bornéone)	Romarin officinale à camphre, Lavande aspic, Lavandin, Lavande stoechade
Thujone	Saugé officinale, Thuya
Fenchone	Lavande stoechade
Pinocarvone	Eucalyptus globuleux, Camomille noble
Cryptone	Eucalyptus à fleurs multiples à cryptone

Propriétés générales :

- A faible dose : mucolytiques et lipolytiques
- Cholagogues
- Cicatrisants cutanés

- Calmants et sédatifs à forte dose

Propriétés de certains composés :

- Carvone : Propriétés digestives carminatives
- Pipéritone et Menthone: Antispasmodiques
- Camphre : Antiseptique, insecticide, chauffant

COMPOSANTS	TOXICITE (8)
Pinocamphone	Neurotoxique. Des doses élevées peuvent engendrer des convulsions
Pulégone	Hépatotoxique
Carvone	Allergisant, toxicité sur la reproduction
Pipéritone	A dose létale : entraîne des convulsions. Non mutagène, non irritant et non allergisant
Menthone	Doses > 200 mg/kg/j toxicité chronique. Propriétés mutagènes
Verbénone	Entraîne une diminution de l'agrégation plaquettaire. Il peut interférer avec l'action de certains médicaments
Camphre (=Bornéone)	Toxicité rénale et hépatique, neurotoxique Irritant cutané. La dose létale la plus faible s'élève à 200 mg/kg
Thujone	Alpha plus toxique que bêta. Peut endommager les performances cognitives. Génotoxique Max 0,1mg/kg/j
Fenchone	Non allergisant ni irritant et pas toxique

Toxicité :

- Neurotoxicité : passage des cétones à travers la barrière hémato-encéphalique, déstructuration des gaines de myéline entraînant des dysfonctionnements neurotoxiques (nausées, vomissements, vertiges, confusion mentale, convulsion, coma)
- Convulsivantes : thuyone, pinocamphone, pulégone
- Action abortive

1.6.4 Monoterpènes aldehydiques :

COMPOSANTS	HUILES ESSENTIELLES
Citral (Néral et Géraniol)	Manuka, Leptosperme citronné, Lemongrass, Verveine odorante, Mélisse officinale, Verveine citronnée
Citronnelal	Citronnelle de Java, Eucalyptus citronné, Géranium rosat
Myrténal	Myrte
Irodial	Cataire
Anisial	Anis vert
Cuminal	Cumin officinal

Propriétés :

- Anti-inflammatoires, antiseptiques aériens
- Hypotenseurs
- Calmants sédatifs
- Antifongiques, antiviraux
- Régulation du système neuro-endocrino-immunitaire

COMPOSANTS	TOXICITE (8)
Citral (Néral et Géraniol)	Hypersensibilisation cutanée. Tératogénique aux doses communes utilisées par VO
Citronnelal	Risque faible à modéré de réactions allergiques cutanées
Anisial	Non irritant, pas de toxicité connue
Cuminal	Peu irritant ou allergisant cutanée

- Irritant pour la peau et les muqueuses à l'état pur. Pouvant amener à une action tussigène et lacrymogène.

Ceci impose une dilution à 50% dans l'huile végétale de l'HE riche en aldéhydes.

1.6.5 Ethers oxydes monoterpéniques

COMPOSANTS	HUILES ESSENTIELLES
1,8-cinéole	Ravintsara, Myrte, Eucalyptus radié, Eucalyptus globuleux, Niaouli, Laurier noble, Romarin officinal à cinéole, Cajeput

Linaloloxyde	Hysope
Pipéritonoxyde	Menthe sylvestre
Ascaridole	Chénopode vermifuge, Boldo
Anéthole	Anis, Badiane, Fenouil

Propriétés générales :

- Expectorants (glandes mucines)
- Antiviraux

Propriétés du 1,8-cinéole : Antiseptique, anti-inflammatoire des voies respiratoires (muco fluidifiant, décongestionnant), soulage les douleurs rhumatismales.

Propriétés spécifiques à l'anéthole : Antispasmodique et carminatif

COMPOSANTS	TOXICITE (8)
1,8-cinéole	Faible risque de réactions allergiques. Pas de toxicité fœtale en dose usuelle. Toxicité chronique seulement pour des doses > 500mg/kg Neurotoxicité. Sérieuse toxicité si inhalation chez les enfants (pas fatal mais très toxique)
Linaloloxyde	Légère toxicité mais pas irritant ni allergisant
Ascaridole	Grande toxicité (plus toxique chez l'humain que chez le rat)
Anéthole	Cytotoxique à très haute dose mais détoxifiant à faible dose. Action estrogénique. Action anti-agrégant plaquettaire

- L'Ascaridole est neurotoxique. Interdiction chez jeune bébé et l'enfant, la femme enceinte ou allaitante.
- Le 1,8 cinéole irrite les voies respiratoires et peut entraîner une gêne respiratoire chez le patient asthmatique.

1.6.6 Esthers monoterpéniques :

COMPOSANTS	HUILES ESSENTIELLES
------------	---------------------

Acétate de linalyle	Lavandin, Lavande vraie, Menthe citronnée, Petit Grain de Bigaradier, Ylang-Ylang
Formiate de citronnellyle et de géranyle	Géranium rosat
Acétate de néryle	Hélicryse
Acétate de terpényle	Cardamone
Acétate de bornyle	Sapin de Sibérie, Romarin officinale à verbénone
Acétate de myrtényle	Myrte
Acétate d'eugényle	Giroflier
Propionate et isobutyrate de géranyle	Houblon
Angélate d'isobutyle	Camomille romaine
Benzoate de benzyle	Ylang-Ylang, Baume du Pérou
Méthoxy-anthranilate de méthyle	Petit Grain de Mandarine, Nigelle de Damas
Acétate de menthyle	Menhe poivrée, Nigelle de Damas
Salicylate de méthyle	Gaulthérie odorante, Bouleau jaune

Propriétés :

- Anti-spasmodiques
- Rééquilibrant du système neuro-végétatif
- Hypotenseurs
- Anti-inflammatoires
- Antalgiques

COMPOSANTS	TOXICITE (8)
Acétate de linalyle	Aucune toxicité, mais faibles réactions cutanées. Quelques effets mutagènes ont été décrits
Formate de citronnellyle et de géranyle	Légèrement irritants, pas toxiques ni allergisants
Acétate de néryle	Pas de toxicité décrite, il est non irritant ni allergisant

Acétate de terpinyle	Pas irritant ni allergisant mais peut présenter une toxicité aigüe ou subchronique. Il peut être utilisé de façon sécuritaire lorsque la concentration aérienne est de l'ordre de 10 mg/m ³ maximum
Acétate de bornyle	Petit risque de toxicité (orale et cutanée). Pas irritant
Acétate de myrtényle	Très légère toxicité mais non irritant ni allergisant
Propionate et isobutyrate de géranyle	Non irritant, non allergisant, non toxique
Angélate d'isobutyle	Très peu de toxicité aigüe ou chronique. Pas irritant ni allergisant
Benzoate de benzyle	Moins de 1% de la population a une peau réactive à ce composant. A très haute dose, il entraîne une foetotoxicité chez le rat mais pas chez l'humain à dose équivalente. Pas de dose max pour application cutanée mais une dose max orale de 5 mg/kg/jour
Anthranilate de méthyle	Léger risque de toxicité aigüe ou chronique. Pas irritant et n'entraîne pas de réaction cutanée
Acétate de menthyle	Pas de réaction cutanée chez l'humain et non toxique.
Salicylate de méthyle	A haute dose : une administration aigüe ou chronique entraîne des dommages hépatiques, rénaux, cardiaques, musculo-squelettiques et peut-être fatal. A dose modérée, il est bien toléré en utilisation aigüe ou chronique. Ce composé est plus toxique chez l'humain que chez le rongeur. Il peut entraîner une inhibition plaquettaire si l'utilisation est cutanée ou orale. Il peut entraîner des interactions avec les anticoagulants. C'est un potentiel allergène

1.6.7 Sesquiterpènes :C₁₅H₂₄

COMPOSANTS	HUILES ESSENTIELLES
------------	---------------------

Humulène	Sapin de baumier, Houblon, Chanvre indien, Katafray
Germacrène	Origan vulgaire
Sélinène	Céleri cultivé
Chamazulène	Matricaire, Tanaisie, Armoise arborescente, Achillée millefeuille, Achillée de Ligurie, Camomille noble
Farnésène	Ylang-Ylang
Zingibérène	Gingembre
Elemène	Myrrhe
Cadinène	Cyprés
Himachalène	Cèdre de l'Atlantique ou de l'Himalaya
Cubébène	Copaïba
Copaène	Copaïba
Patchoulène	Patchouli
β - caryophyllène	Chanvre doux, Copaïba, Poivre noir, Magnifolia
Gaiène	Patchouli, Gaïac

Propriétés :

- Calmants, légèrement hypotenseurs
- Anti-inflammatoires
- Anti allergiques
- Décongestionnants veineux et lymphatiques

COMPOSANTS	TOXICITE (8)
Humulène = α - caryophyllène	Effet protecteur sur les cellules gliales par rapport au stress oxydatif (ROS). Mais peut augmenter les dommages oxydatifs dans les cellules tumorales.
Chamazulène	Pas de toxicité
Elemène	A utiliser avec prudence pendant la grossesse, à cause de son action anti-angiogénique. Pas de toxicité cutanée décrite
Cadinène	Risque de réactions cutanées et de toxicité cutanée

β - caryophyllène	Allergisant cutané mais son oxydation n'engendre pas d'augmentation de cet effet allergisant. Non toxique et non irritant
-------------------------	---

1.6.8 Méthyl-éthers :

COMPOSANTS	HUILES ESSENTIELLES
Méthyl-chavicol (estragole)	Basilic exotique, Estragon
<i>Trans</i> -anéthole	Anis vert, Fenouil doux, Badiane, Ravinsara anisé
Méthyl-eugénol	Laurier noble, Mélaleuque blanc, Muscade
Tétra- méthoxystyrène	Persil frisé
Myrténol	Hysope officinale

Propriétés (pour les 3 premiers)

- Spasmolytiques puissants
- Rééquilibrant du système nerveux neuro-végétatif
- Antalgiques
- Antiviraux

COMPOSANTS	TOXICITE (8)
Méthyl-chavicol (estragole)	Hépatocarcinogénique dû à sa métabolisation en OH-estragole + sulfo-oxyestragole qui va se fixer sur l'ADN. Ceci dépend de la dose et de la durée d'exposition (longtemps et à haute dose chez l'humain puisqu'en grande quantité, c'est la voie d'hydroxylation qui est majoritaire comparée à la déméthylation) Il inhibe l'agrégation plaquettaire. La dose usuelle sécuritaire est de 0,05 mg/kg/jour
<i>Trans</i> -anéthole	Cytotoxicité, nécrose cellulaire, prolifération cellulaire chez les rongeurs. Toxicité hépatique à haute dose. Inhibe l'agrégation plaquettaire : l'utilisation par VO est à éviter lors de toute prise d'anticoagulant, grosse intervention

	<p>chirurgicale, ulcère gastroduodéal, hémophilie ou problèmes de saignements.</p> <p>Légère action oestrogénique : à éviter lors d'un début de grossesse, allaitement, endométriose ou cancer oestrogéno-dépendant</p>
Méthyl-eugénol	<p>Génotoxique, cancérigène et hépatotoxique chez les rongeurs quand il est administré à haute dose</p> <p>Voir Méthyl-chavicol</p>

- Étant des phénols méthylés, la dermocausticité est perdue (par rapport aux phénols)
Cependant, pour les peaux sensibles, nous diluerons de 50% l'HE dans une HV.

1.6.9 Phénols aromatiques :

COMPOSANTS	HUILES ESSENTIELLES
Eugénol	Giroflier, Cannelle de Ceylan, Cloccimum
Gaïacol	Gaïac
Australol	Eucalyptus à fleurs multiples à cryptone,
Thymol	Ajowa, Thym à thymol
Carvacrol	Thym à carvacrol, Origan, Sarriette des montagnes, Marjolaine, Serpolet

Propriétés générales :

- Toniques et stimulants (faible dose)
- Bactéricides
- Virucides, Antifongiques, Parasitocides
- Immunostimulants

Propriétés spécifiques à certains composants :

- Eugénol : Anti-inflammatoire, puissant antiseptique, anesthésique, analgésique et antioxydant
- Thymol : Antiseptique puissant

COMPOSANTS	TOXICITE (8)
Eugénol	<p>Grandes réactions cutanées chez les patients présentant une dermatite. Si la peau est intacte, il y a un faible risque de réaction. C'est pourquoi, les doses usuelles sont de l'ordre de 0,5% en utilisation cutanée.</p> <p>Par VO : hépatotoxique à 900 mg/kg et peut aussi l'être à 600 mg/kg. A 100 mg/kg il est hépatoprotecteur.</p> <p>A grande concentration : hépatotoxique, pro-oxydant, cytotoxique.</p> <p>A faible dose : il est hépatoprotecteur, anti-oxydant et anti-inflammatoire.</p>
Gaïacol	Irritant cutané. Toxique, mutagénique et non cancérigène
Thymol	<p>A 1%, il n'y a pas de réactions cutanées. Il est irritant pour les muqueuses à haute dose.</p> <p>Génotoxique, anti-génotoxique / Hépatotoxique, hépatoprotecteur en fonction des doses utilisées</p> <p>Il inhibe l'agrégation plaquettaire.</p>
Carvacrol	<p>Faible risque de réactions cutanées (recommandations de l'utilisation à 1%). Génotoxique, seulement à doses élevées.</p> <p>Il inhibe l'agrégation plaquettaire</p>

- Dermocaustiques à l'état pur,
Une dilution doit se faire à minimum 20% dans une HV pour l'application locale (50% pour l'eugénol car moins caustique)
 - o Thymol, carvacrol, gaïacol et l'eugénol sont mis en cause.
- Par voie orale : cure de 10 jours max ou sur plusieurs semaines à doses inférieures.
- Hépatotoxiques : risque pour les hépatocytes à dose élevée : 20 gttes/24H et sur 2-3 semaines de traitement. Il faut une dose élevée sur une durée prolongée pour avoir un impact sur les hépatocytes.
 - o Si il y a un doute il faut plutôt prendre une HE hépatoprotectrice de type HE citron, pamplemousse, romarin verbénone, carotte.

1.6.10 Sesquiterpénols :

COMPOSANTS	HUILES ESSENTIELLES
Nérolidol	Néroli
Viridiflorol	Niaouli
Carotol	Carotte cultivée
Farnésol	Camomille noble
Santalol	Santal
Cédrol	Cyprès
Patchoulol	Patchouli
Globulol	Eucalyptus globuleux
Carvéol	Carvi
Lédol	Lédon du Groenland
Spathulénol	Verveine citronné
Bisabolol	Matricaire
Sclaréol	Sauge sclarée

Propriétés :

- Toniques et stimulants généraux
- Immunostimulants
- Phlébotoniques

COMPOSANTS	TOXICITE (8)
Nérolidol	Non irritant, non allergisant, non toxique
Farnésol	Faible risque de réactions cutanées. Peu de toxicité orale, non mutagène et activité anticancéreuse décrite. Il peut interagir avec certains médicaments (par l'induction de certaines enzymes métabolisant les médicaments)
Santalol	De faible doses doivent être utilisées pour la population japonaise. Pour les caucasiens, il n'y a pas beaucoup de cas de réactions cutanées. Peu toxique
Cédrool	Peu de risque d'irritation cutanée, d'allergie et de toxicité

Bisabolol	N'a pas de propriétés mutagènes. A dose élevée, des cas de toxicité hépatique ont été décrits. Il est foeto-toxique à dose élevée. NOAEL : 200 mg/kg
Sclaréol	Non irritant. Entraîne peu de toxicité

1.6.11 Aldéhydes aromatiques

COMPOSANTS	HUILES ESSENTIELLES
Cinnamaldéhyde	Cannelier de Ceylan et de Chine
Cuminaldéhyde	Cumin officinal, Eucalyptus à fleurs multiples à cryptone
Phellandral	Eucalyptus à fleurs multiples à cryptone
Benzaldéhyde	Niaouli

Propriétés :

- Puissants antibactériens
- Antioxydants

COMPOSANTS	TOXICITE (8)
Cinnamaldéhyde	Très irritant et sensibilisant en fonction de sa concentration (utilisation à 0,05% pour l'utilisation cutanée). Utilisé à trop haute dose, il peut épuiser le glutathion présent au niveau hépatique et à terme provoquer une toxicité hépatique mais aussi rénale. Ces dommages sont dus à plusieurs utilisations à > 500 mg/kg. Il inhibe l'agrégation plaquettaire
Cuminaldéhyde	Légèrement irritant ou allergisant pour la peau. Peu toxique et non mutagène.
Benzaldéhyde	Pas irritant et n'est pas allergisant. Ses vapeurs peuvent provoquer des irritations au niveau de l'appareil respiratoire. Il est neurotoxique et hépatotoxique à dose élevée. La recommandation est l'utilisation à < 5 mg/kg/jour par VO

- Dermocausticité et irritation des muqueuses mais pas à doses thérapeutiques. Il convient de les utiliser sur la peau à dilution de minimum 10% dans une HV.

C'est surtout le cinnamaldéhyde qui est mis en cause ici.

1.6.12 Lactones:

COMPOSANTS	HUILES ESSENTIELLES
Alantolactone	Inule odorante
Massoia lactone	<i>Cryptocaria massoia</i>
Costunolide	Laurier noble
Artémorine	Laurier noble
Achillone	Achillée millefeuille
Pétasine	Pétasite officinal
Myrtucommunolone	Myrte

Propriétés:

- Mucolytiques
- Antifongiques
- Antiparasitaires
- Cholagogues
- Hépatostimulantes
- Antitumorales potentielles

COMPOSANTS	TOXICITE (8)
Alantolactone	Très irritant et sensibilisant
Massoia lactone	Très irritant. La recommandation en usage cutanée est < 0,01%
Costunolide	Allergisant cutané. A utiliser avec précaution chez la femme enceinte

Elles sont neurotoxiques mais comme elles sont présentes en très faible quantité dans les huiles essentielles, il n'y a donc pas de toxicité avec leur utilisation.

1.6.13 Coumarines:

COMPOSANTS	HUILES ESSENTIELLES
Bergaptène	Bergamotier
Herniarine	Estragon, Matricaire, Lavande vraie
Visnadine	Khella
Coumarine	Cannelle de Ceylan
Limettine	Citronnier, Limetier, Bergamotier
Scopolétine	Mélisse officinale
Umbélliprénine	Angélique

Propriétés générales

- Sédatives, hypnotiques
- Antihypertensives
- Anticoagulantes
- Hepatostimulantes
- Antiparasitaires

COMPOSANTS	TOXICITE (8)
Bergaptène	Phototoxique et cancérigène quand on le combine à l'exposition aux UV à une dose supérieure à celle recommandée (0,0015%) Inhibe l'agrégation plaquettaire
Coumarine	Dose sans danger : 0,06 mg/kg/jour. Pas de danger en application cutanée. Si utilisation à haute dose : toxicité hépatique et possible interactions avec certains médicaments (IMAO, IRS, péthidine)

Ces composants sont contre-indiqués en application cutanée quand il y a un risque d'exposition solaire car elles sont photo-sensibilisantes entraînant une hyperpigmentation cutanée et une rougeur cutanée. Il faut alors laisser un laps de temps de 6 heures pour s'exposer au soleil.

2 LES PATHOLOGIES ORL

2.1 L'angine

2.1.1 Définition (9)(10)(11)

L'angine est une inflammation aiguë d'origine infectieuse des amygdales, associée ou non à une atteinte du pharynx. Seules les angines bactériennes peuvent entraîner des complications qui restent exceptionnelles. Elle reste rare avant 18 mois et chez l'adulte.

2.1.2 Étiologie

Elle est de 60 à 90% d'origine virale en lien avec les virus cités ci-dessous : (9)(10)

- Adénovirus
- Virus influenzae
- Virus Respiratoire Syncytial (VRS)
- Virus para-influenzae
- Entérovirus et type coxsackie

Mais elle peut être aussi bactérienne :

- Streptocoque β -hémolytique du groupe A (SGA) : c'est la bactérie la plus fréquemment rencontrée (20%). Elle peut survenir à partir de 3 ans et avec un pic entre 5-15 ans. Elle reste cependant rare chez l'adulte.
- *Corynebacterium diphtheriae*

2.1.3 Traitement et Prise en charge

2.1.3.1 L'enfant (9)

Concernant les enfant de moins de 3 ans, la prise en charge de l'angine aiguë repose sur des traitements symptomatiques : le paracétamol est privilégié, il est utilisé comme antipyrétique ou antalgique. Il est recommandé d'éviter les AINS puisqu'ils peuvent masquer les premiers signes d'infection sévère et entraîner des complications.

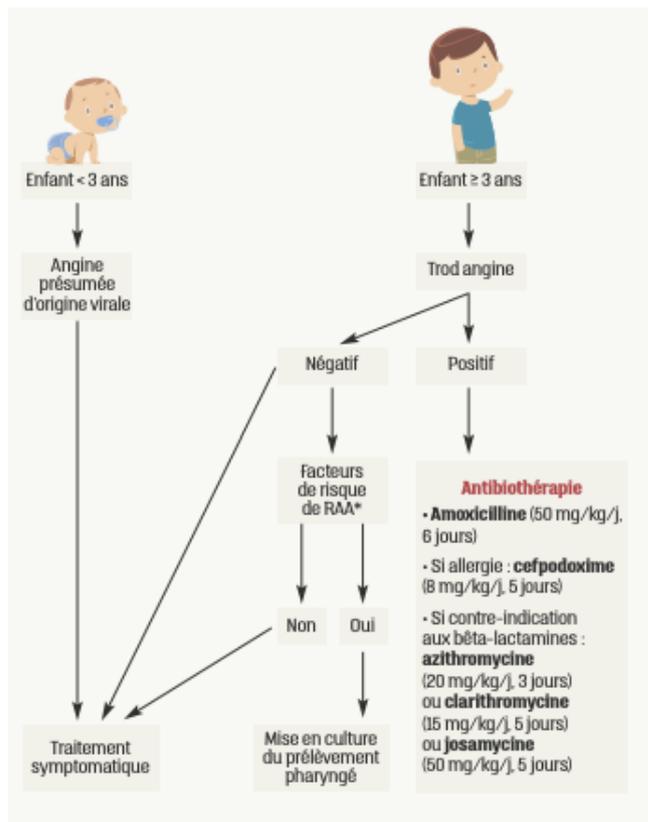


Figure 2: Prise en charge de l'angine chez l'enfant (9)

Les corticoïdes sont utilisés seulement si l'enfant présente une mononucléose infectieuse ou une hypertrophie majeure des amygdales ou une gêne respiratoire.

Il est aussi possible d'utiliser des collutoires ou des pastilles à sucer pour les traitements locaux.

Pour les enfants de plus de 3 ans, un TROD doit être réalisé. Dans le cas où le TROD s'avère positif, une antibiothérapie est nécessaire. En revanche, si celui-ci s'avère négatif et qu'il n'y a pas de facteurs de risques de rhumatisme articulaire aigu (antécédent de RAA, âge entre 3 et 5 ans associé à des angines multiples

d'infection au SGA, séjour en région endémique : Afrique ou DOM-TOM), la prise en charge du patient repose sur un traitement symptomatique.

2.1.3.2 L'adulte

Chez l'adulte, la prise en charge de l'angine est différente puisque il est nécessaire de mesurer le risque de présenter une angine à SGA.

Pour se faire, le diagnostic repose sur le Test de Mac Isaac.

TEST DE MAC ISAAC	
Critères	Point
Température > 38 °C	1
Absence de toux	1
Adénopathies cervicales antérieures douloureuses*	1
Augmentation du volume ou exsudat amygdalien	1
Age : de 15 à 44 ans / ≥ 45 ans	0 / -1

* Sous le menton, sous l'angle de la mâchoire et sur les côtés du cou. Le patient peut s'autopalper et indiquer si les ganglions sont gonflés et douloureux.

Résultats du test : Moins de 2 points : traitement symptomatique. Deux points ou plus : réalisation d'un test rapide d'orientation diagnostique pour savoir si une antibiothérapie est nécessaire.

Figure 3: Test de Mac Isaac (9)

Celui-ci repose sur plusieurs critères : la température, l'absence de toux, adénopathies douloureuses, augmentation du volume des amygdales ou sécrétions ainsi que l'âge. Ces différents critères donnent un point.

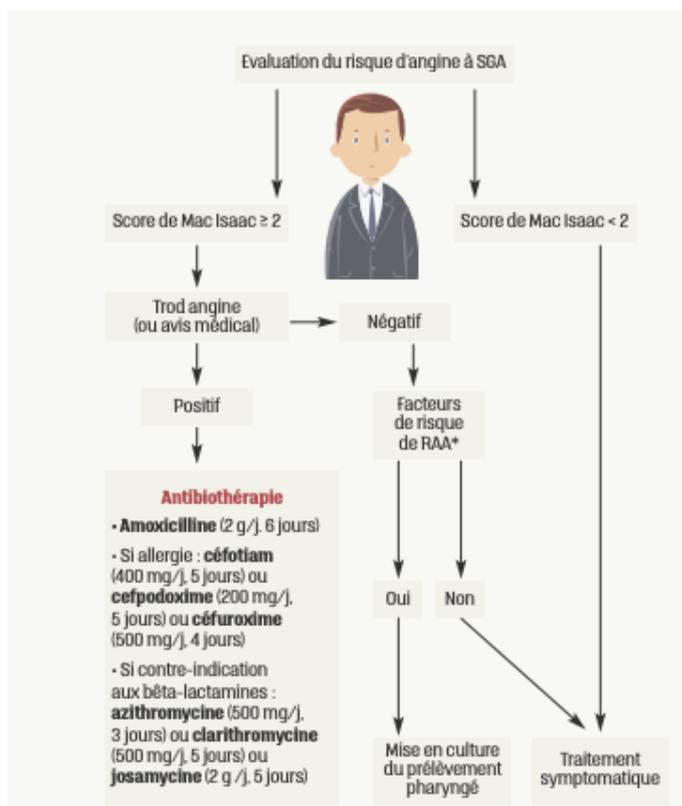


Figure 4: Prise en charge de l'angine aiguë chez l'adulte (9)

C'est à partir de ce test que le traitement sera différent.

Si le score de ce test est supérieur ou égal à 2, il sera nécessaire de réaliser un TROD :

- Si celui-ci est positif, une antibiothérapie sera nécessaire.

- En revanche, si le TROD est négatif, et qu'il n'y a pas de facteurs de risques au RAA, la prise en charge du patient reposera sur un traitement symptomatique (collutoires, pastilles, paracétamol ou corticoïdes).

Cependant, si le patient présente des facteurs de risques au RAA, une mise en culture du prélèvement pharyngé sera nécessaire.

Si le patient présente un score de Mac Isaac inférieur à 2, la prise en charge du patient reposera sur un simple traitement symptomatique.

2.2 L'otite (12)(13)

L'otite est une inflammation aiguë ou chronique de l'oreille. Les formes les plus fréquemment rencontrées sont l'otite moyenne aiguë, l'otite séro-muqueuse et l'otite externe. Nous ne traiterons ici que des otites d'origine virale.

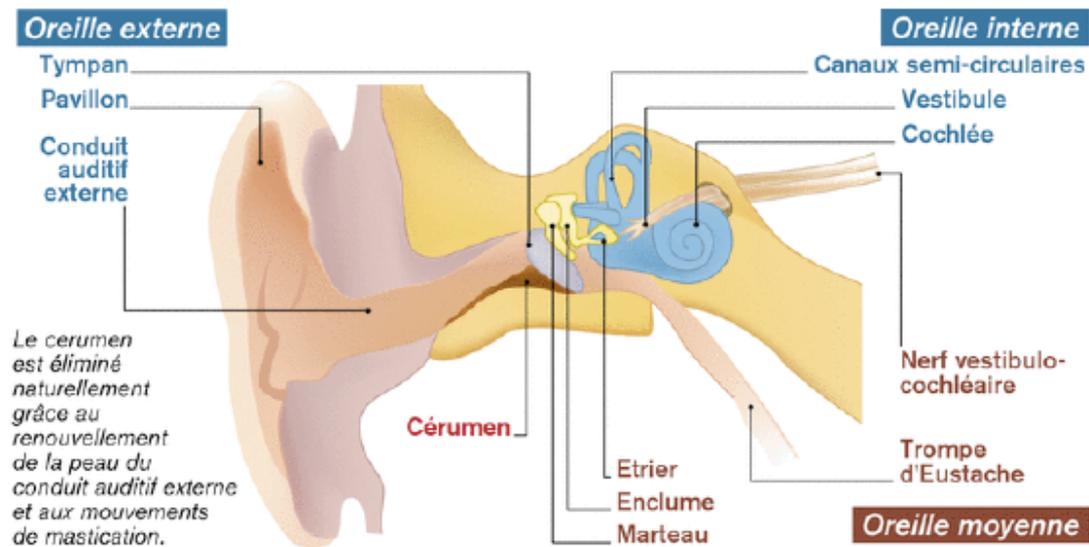


Figure 5: Anatomie de l'oreille (13)

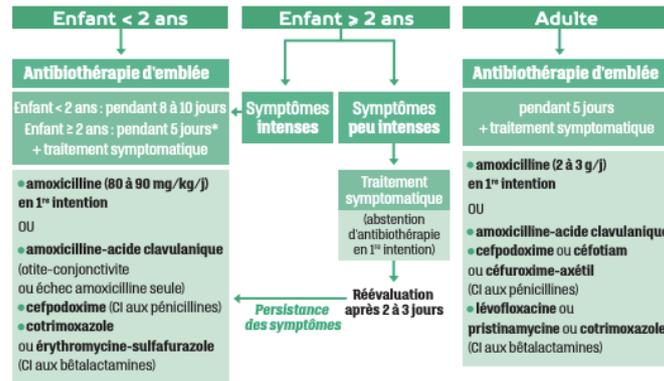
2.2.1 L'otite moyenne

Elle correspond à une inflammation aiguë, d'origine virale ou bactérienne, de la muqueuse de l'oreille moyenne. Le plus souvent, elle fait suite à une rhinopharyngite virale.

Elle se manifeste classiquement par une otalgie associée à de la fièvre. Des symptômes liés à l'infection virale déclenchante peuvent être présents (rhinorrhée, obstruction nasale, toux...).

L'examen à l'otoscope met en évidence une inflammation tympanique éventuellement associée à un épanchement purulent rétro-tympanique, extériorisé ou non. Trois stades successifs peuvent être distingués :

- OMA congestive : tympan rosé ou rouge vif, restant translucide et non bombé, sans épanchement dans la caisse tympanique. Elle peut guérir spontanément ou évoluer vers un stade suppuré. Le traitement antibiotique n'est pas recommandé, seulement un traitement symptomatique : gouttes auriculaires anesthésiques. Si les symptômes persistent au-delà de 3 jours, le traitement est reconsidéré. L'OMA congestive est d'origine virale en grande majorité.
- OMA purulente collectée : son origine est bactérienne (pneumocoque, *H. influenzae* et *Branhamella catarrhalis*). Le tympan est fermé, rouge violacé, opaque et bombé (témoin d'un épanchement sous tension derrière le tympan) ;
- OMA purulente perforée : le tympan est ouvert avec otorrhée purulente dans le conduit auditif externe.



* Sauf érythromycine-sulfafurazole : 10 jours.
 Source : D'après « Antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires hautes de l'adulte et l'enfant », infectiologie.com, novembre 2011

Figure 6: Prise en charge de l'OMA purulente (12)

Les OMA peuvent être d'origine bactérienne (fréquemment, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* et *Moraxella catarrhalis*), soit d'emblée, soit par surinfection de la virose.

La symptomatologie clinique peut orienter vers le germe responsable : une otite hyperalgique associée à une fièvre supérieure à 38,5 °C fait suspecter *S. pneumoniae* ; une OMA associée à une conjonctivite purulente évoque quant à elle *H. influenzae*.

2.2.2 L'otite séromuqueuse (OSM)

Elle est définie par l'existence d'une inflammation chronique de l'oreille moyenne. Elle se caractérise par la présence durable d'un épanchement liquidien non purulent dans la caisse tympanique, sans inflammation marquée du tympan. Il n'y a pas de signes généraux ni d'otalgie intense. Elle survient souvent dans les suites d'infections ORL à répétition, en particulier d'OMA récidivantes. Elle est notamment favorisée par une obstruction nasale chronique, une hypertrophie des végétations adénoïdes, une fente vélopalatine, une tumeur du rhinopharynx, un déficit immunitaire ou une maladie mucociliaire. D'autres facteurs de risque ont été incriminés : mode de garde en crèche, tabagisme passif, allergie.

Le traitement repose sur une courte cure de corticoïdes pendant 7 jours ainsi qu'un traitement de fond de la muqueuse rhinopharyngée : soufre, lavage de nez, antihistaminique.

2.3 Le rhume (14)

Le rhume est une infection virale (groupe des Rhinovirus) bénigne, aiguë, très fréquente et très contagieuse. L'incubation dure de 1 à 3 jours puis les symptômes apparaissent : écoulement

nasal, éternuements, picotements des yeux, douleurs pharyngées avec parfois toux, céphalées et fièvre modérée (38°C).

Les symptômes durent de 7 à 14 jours et l'évolution est la plupart du temps favorable en l'absence de traitement.

2.4 La toux (15)

La toux est un symptôme respiratoire peu spécifique déclenché par une irritation des zones tussigènes au niveau des voies aériennes (muqueuses pharyngée, trachéale ou bronchique). Elle peut aussi être d'origine psychogène (tic, stress). La toux sèche aiguë est le plus souvent secondaire à une infection ORL (rhinite virale, rhinopharyngite de l'enfant), une laryngite, une bronchite ou un début de bronchiolite, elle dure moins de 3 semaines. Lorsqu'elle dure entre 3 et 6 semaines, la toux est dite subaiguë. Elle est alors le plus souvent d'origine post-infectieuse. Au-delà de 6 semaines, la toux est chronique. Les causes les plus fréquentes sont les rhinosinusites chroniques, l'asthme, le reflux gastro-œsophagien et certains médicaments comme les IEC (inhibiteurs de l'enzyme de conversion) ou les bêtabloquants.

2.5 La laryngite (16)

La laryngite est une inflammation de la muqueuse du larynx. D'origine virale (rhume, grippe) ou bactérienne (bronchite, pneumonie, rougeole), elle se caractérise par une dysphonie allant du simple enrrouement à l'extinction de voix. Elle peut s'accompagner de fièvre ou de toux rauque. La laryngite aiguë évolue favorablement en moins d'une semaine, avec un traitement symptomatique associé à des règles hygiéno-diététiques. Chez l'enfant ou le nourrisson, une dyspnée laryngée accompagnée de fièvre évoque une laryngite et nécessite une consultation médicale.

Les laryngites bactériennes sont une urgence médicale. Leur incidence a fortement diminué avec la généralisation de la vaccination contre *Hæmophilus influenzae*.

2.6 La rhinopharyngite (16)(17)

Elle est caractérisée par une inflammation du pharynx et des fosses nasales (en arrière du nez et au-dessus du voile du palais, c'est le rhinopharynx).

On la retrouve le plus souvent chez les enfants (avant d'aller à l'école), et son origine est principalement virale.

Son évolution est spontanée en 7-10 jours. Concernant les virus impliqués, il peut y avoir 200 virus qui peuvent engendrer une rhinopharyngite. Voici quelques exemples de virus :

- Rhinovirus
- Coronavirus
- VRS
- Influenzae et para-influenza virus
- Adenovirus
- Enterovirus

Les symptômes sont les suivants

- Rhinorrhée
- Éternuements
- Obstruction nasale
- Fièvre
- Toux

Dans les sécrétions rhinopharyngées, nous pouvons retrouver également des bactéries telles que :

- *H. influenzae*
- *Moraxella catarrhalis*
- Staphylocoques

Il est à noter que les bactéries font partie de la flore commensale du rhinopharynx chez l'enfant.

2.7 La sinusite (18)

Une sinusite est une inflammation d'une ou plusieurs cavités sinusiennes, généralement d'origine virale ou parfois bactérienne, survenant le plus souvent à la suite d'une rhinite infectieuse.

- La rhino sinusite virale aiguë :

Elle correspond à des symptômes de congestion nasale : obstruction nasale bilatérale ou unilatérale à bascule (d'un côté puis de l'autre), rhinorrhée antérieure et postérieure d'abord claire et aqueuse, puis d'aspect purulent (ne correspondant pas à une surinfection bactérienne, dure quelques jours). Mais il existe aussi des symptômes de congestion sinusienne (douleur au sinus maxillaire), avec plus ou moins présence de fièvre, toux, pharyngite, des céphalées, des douleurs musculaires et d'une conjonctivite. L'évolution est le plus souvent favorable en 15

jours environ. Dans les autres cas, une surinfection bactérienne s'installe. Le rhinovirus, adénovirus, coronavirus, virus respiratoire syncytial sont mis en cause.

- La sinusite ethmoïdale (ou ethmoïdite aiguë) :

Elle concerne surtout le jeune enfant, dans un contexte de rhinopharyngite virale.

Les symptômes sont : céphalées rétro-orbitaires unilatérales, fièvre élevée, rhinorrhée purulente plus importante du côté de la douleur, et une douleur au niveau de l'angle interne de l'œil s'étendant aux paupières.

- La sinusite sphénoïdale :

Les céphalées y sont violentes, irradiant vers la nuque, et la fièvre est prolongée. Le patient ne se mouche pas, mais l'examen à l'abaisse-langue montre un écoulement purulent sur la paroi pharyngée. Elle est d'origine bactérienne.

C'est l'infection de l'ensemble des cavités sinusiennes.

2.8 La grippe (19)

La grippe est une infection respiratoire aiguë d'origine virale, souvent considérée comme bénigne. Elle peut toutefois être à l'origine de complications sévères chez les nourrissons, les femmes enceintes, les personnes âgées ou celles fragilisées par une pathologie sous-jacente. Beaucoup de décès ont lieu chaque année.

La contagiosité du virus se fait par les gouttelettes respiratoires et se fait 1 jour avant et 6 jours après l'apparition des premiers symptômes.

2.8.1 Présentation du virus (20)

Le virus responsable de la grippe est le *Myxovirus influenzae* souvent appelé *influenzae*. C'est un virus à ARN.

L'enveloppe du virus comporte une bicouche lipidique ainsi que des protéines :

- L'hémagglutinine permet au virus de se fixer et de fusionner avec la cellule. Elle se lie à un récepteur cellulaire et permet l'endocytose du virus par la cellule hôte.
- La neuraminidase participe à la diffusion du virus : elle aide les virus nouvellement fabriqués par la cellule hôte à s'en détacher.
- des glycoprotéines de structure

Selon le type d'hémagglutinine et de neuraminidase, les virus sont variables : H₁N₁, H₃N₂ etc.

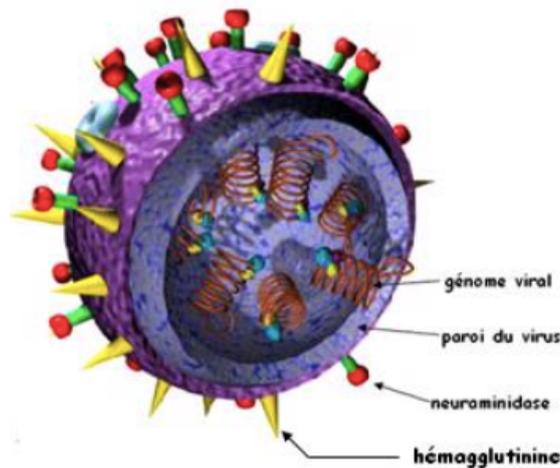


Figure 7: Structure du virus de la grippe (20)

Le matériel génétique, lui, est formé d'un ARN simple brin segmenté (8 segments). Ces segments sont associés à des nucléoprotéines (NP).

Il existe trois sortes de protéines NP, correspondant aux 3 types de virus A, B ou C.

2.8.2 Les symptômes (19)

Les symptômes sont :

- frissons
- fièvre souvent élevée (≥ 39 °C)
- myalgies
- céphalées
- toux sèche, douleurs pharyngées, dysphonie liées à une production excessive des voies aériennes supérieures due à l'inflammation des muqueuses
- fatigue
- douleurs dans les membres.

2.8.3 Les traitements (19)

Aujourd'hui il existe un antiviral : le Tamiflu® . Celui-ci agit comme inhibiteur de la neuraminidase. C'est un traitement de 5 jours à débuter dans les 48 heures après l'apparition des symptômes. Le virus de la grippe mute néanmoins spontanément et crée de nouveaux variants du virus. Le Tamiflu® peut donc parfois être inefficace dû aux résistances des souches du virus influenzae.

C'est pourquoi la vaccination est proposée chaque année avec un nouveau vaccin.

2.9 La COVID-19

2.9.1 Présentation du virus (21)

Le SARS-CoV-2 est un virus qui appartient à la famille des coronavirus (nommé CoV) ; cette appellation fait référence à une « couronne » formée par certaines protéines de ce même virus.

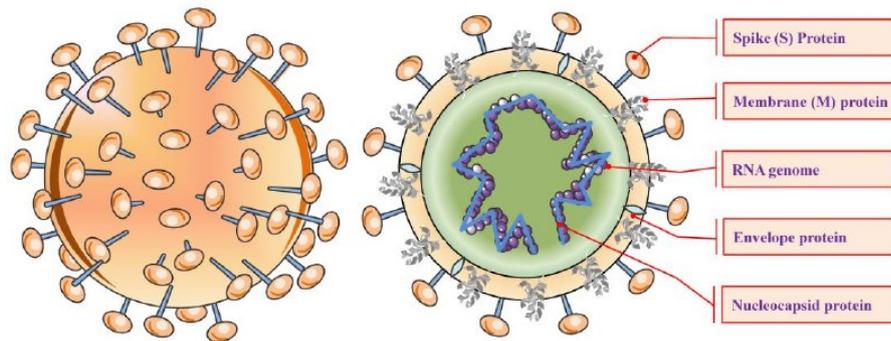
Il existe plusieurs coronavirus capables d'infecter les humains :

- 3 Coronavirus apparaissant en hiver et entraînant des symptômes sans gravité, comme le rhume.
- Le SARS-CoV responsable du syndrome respiratoire aigu sévère (nommé SRAS).
- Le MERS-CoV responsable d'une atteinte respiratoire potentiellement sévère (*Middle East Respiratory Syndrome*).
- Le SARS-CoV-2 est le septième coronavirus pathogène pour l'Homme. C'est lui qui est responsable de la maladie Covid-19.

2.9.2 Structure virale (22)

C'est un virus à ARN enveloppé. Son génome code pour 15 gènes. 4 d'entre eux codent pour des protéines structurales :

- Protéine de surface (appelée aussi *Spike* ou S)
- Protéine de membrane (appelée M)
- Protéine d'enveloppe (appelée E)
- Protéine de nucléocapside (appelée N).



B. Genomic Organization

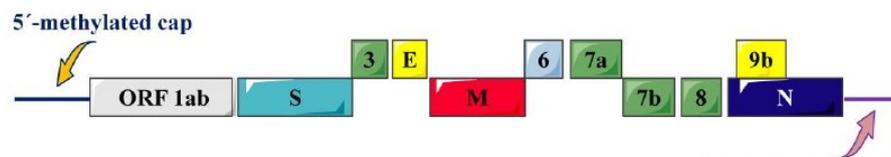


Figure 8: Structure du virus COVID-19 (22)

Il existe aussi d'autres gènes : ORF1a et ORF1b (se chevauchent sur l'ARN). Après traduction, ces gènes donneront les protéines pp1a et pp1ab qui seront clivées par des protéases.

Ces protéases permettent la libération de 16 protéines non structurales, appelées NSP : (23)

- Nsp 1 joue un rôle dans la défense immunitaire puisqu'elle neutralise la réponse immunitaire dépendante de l'interféron.
- Nsp2 reste mal connu, elle se lie aux protéine prohibitives.
- Nsp3 contient des domaines protéases (homologues à la **PLpro** : papaine-like protéase), ces protéases libèreraient les Nsp1, Nsp2 et Nsp3 en clivant la protéine. Elle joue aussi un rôle lors de la synthèse de l'ARN viral et dans l'encrage du virus au réseau membranaire. Elle favorise l'expression des cytokines cellulaires.
- Nsp4 joue un rôle dans l'encrage du virus au réseau transmembranaire
- Nsp5 code pour des protéases virales de la famille des chymotrypsines (**3Clpro** : 3C-like proteinase ; ou **Mpro** : Main protease). Celle-ci permet la libération de Nsp4 et Nsp16
- Nsp6 joue aussi un rôle dans l'encrage du virus au réseau transmembranaire
- Nsp7 en association à Nsp8 peut agir comme pince de processivité pour l'ARN-polymerase, elle peut agir comme primase.
- Nsp9 permet de se lier à l'ARN et protège l'ARN lors de sa synthèse.

- Nsp10 : fait partie des protéines nécessaires à la formation de la coiffe de l'ARN ; elle permet la méthylation des ARNm, et jouerait un rôle de cofacteur de Nsp14 et Nsp16, en stimulant l'activité de méthylation.
- Nsp12 : enzyme clé de la réplication puisqu'elle est la **RdRp** : l'ARN polymérase ARN-dépendante.
- Nsp13 a une activité ARN hélicase, possède une activité ARN 5'-triphosphatase qui est utile à la formation de la coiffe.
- Nsp14 possède une activité N7-méthyltransférase (N7-MT) mais possède surtout une activité exoribonucléase (ExoN) assurant la fidélité de la réplication en faisant la relecture du génôme viral.
- Nsp16 possède une activité 2'O-méthyltransférase (2'-O-MT). Ces méthylations de coiffe servent de protection contre les dégradations par les nucléases de la cellule hôte.
- Nsp15 : endoribonucléase, son mécanisme d'action reste mal connu.

2.9.3 Cycle viral (22)(21)

Tout d'abord, le virus pénètre dans l'organisme via les voies aériennes, depuis le nez et la bouche.

La Protéine S (plus particulièrement, sa région RBD) se fixe au récepteur ACE2 (qui lui est exprimé à la surface des cellules des voies respiratoires humaines). Une fois le virus fixé à ACE2, une autre protéine, appelée TMPRSS2, permet au virus de pénétrer dans la cellule (celle-ci devient alors cellule-hôte). C'est alors que le virus s'ouvre et lâche son ARN dans le cytoplasme cellulaire.

L'ARN subit une traduction en protéines enzymatiques non structurales (Nsp). Celles-ci vont permettre la réplication de l'ARN viral.

Cet ARN est alors transcrit en plusieurs autres ARN.

Ceux-là sont alors traduits en protéines structurales. Ces protéines vont alors être dirigées du réticulum endoplasmique vers l'appareil de Golgi pour ensuite être assemblées dans une vésicule cytoplasmique (avec l'ARN répliqué) et permettre le bourgeonnement viral.

La vésicule cytoplasmique permet au virus d'être amené à la membrane plasmique et de le libérer en dehors de la cellule hôte pour qu'il puisse infecter d'autres cellules humaines.

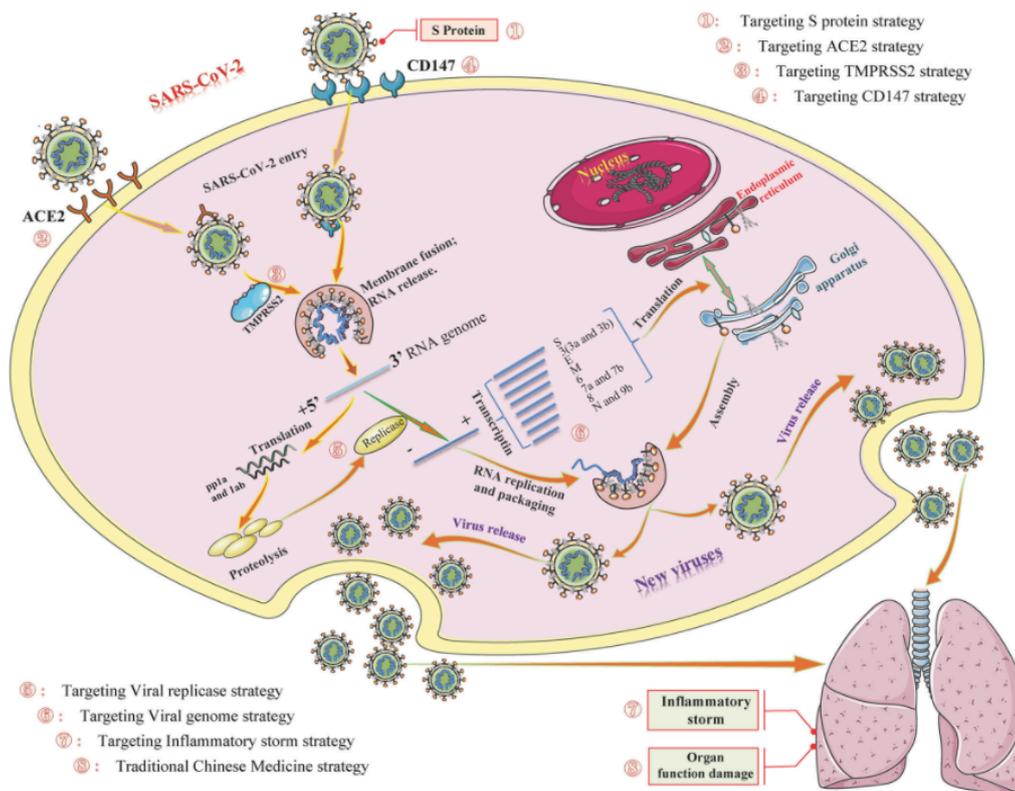


Figure 9: Cycle du SARS-COV-2 dans la cellule hôte (22)

2.9.4 Symptômes (21)

Les symptômes diffèrent d'une personne à une autre et la façon dont elle se manifeste est très hétérogène.

- Signes classiques d'infection respiratoire : toux, fièvre. Mais parfois, l'infection peut provoquer une accumulation dans les bronchioles et entraîner une gêne respiratoire, appelée dyspnée.
- Douleurs musculaires, appelées myalgies
- Maux de tête, appelés céphalées
- Maux de gorge
- Congestion nasale
- Nausées, vomissements, diarrhées.
- Absence brutale de perte de goût (agueusie) ou d'odorat (anosmie) en l'absence de rhinite.
- Signes dermatologiques : érythème, éruptions cutanées, engelures (au niveau des orteils)

- Chez les personnes âgées, quelques symptômes peuvent apparaître et sont dits « atypiques », comme : malaises, chutes à répétition ou un état confusionnel.

2.9.5 Évolution de la maladie

Dans 80% des cas : les symptômes sont légers et disparaissent en 5 à 14 jours. Chez certains, l'accumulation du virus dans les bronchioles peut conduire à un manque d'oxygénation du sang et nécessite une mise sous oxygène ou une hospitalisation. Les formes graves apparaissent dans la deuxième semaine après l'apparition des premiers symptômes. Parfois une hyperinflammation apparaît après l'accumulation du virus dans les voies respiratoires, entraînant un choc cytokinique (surproduction de cytokines ciblant à la fois les tissus infectés et les tissus sains) (24). Cette inflammation peut alors conduire à un syndrome de détresse respiratoire (SDRA), entraînant l'admission en réanimation.

D'autres complications peuvent aussi apparaître : insuffisance rénale, troubles du rythme cardiaque, thromboses, septicémies, surinfections bactériennes.

3 LES HUILES ESSENTIELLES ANTIVIRALES

3.1 Introduction (1)

Les réponses de traitement classiques aux pathologies virales sont très limitées, surtout depuis l'émergence de résistances à certains antiviraux. C'est pourquoi, il reste intéressant d'utiliser des produits naturels tels que les HE pour combattre ces virus. En effet, du fait de la complexité importante de la composition de ces HE (puisqu'elles sont composées de nombreux éléments chimiques), il n'existe à l'heure actuelle aucune résistance virale de ces composés puisque ceux-là agissent de façon synergique : (25)(1)

- La combinaison cinéole-monoterpénol, agit de façon synergique sur les pathologies virales de la sphère respiratoire. Nous retrouvons cette combinaison dans plusieurs HE issues des Myrtacées (Arbre à thé, Eucalyptus globuleux, citronné et radié, Giroflier, Myrte verte et Niaouli)
- La combinaison linalol oxyde-linalol est tout aussi intéressante pour les pathologies virales des voies respiratoires basses (HE d'Hysope officinale) ; le linalol oxyde est un composant efficace sur le VRS ainsi que sur d'autres virus enveloppés rencontrés dans les bronchites virales de l'enfant et de l'adulte.

- Les cétones quant à elles, et plus particulièrement la cryptone, s'avèrent intéressantes pour combattre les virus nus (c'est à dire sans enveloppe).
- Les méthyl-éthers sont de très bons antiviraux à neurotropisme accentué (affinité pour le SNC), mais aussi généraux (anéthole)

3.2 Les virus impliqués dans les pathologies ORL (26)

Les virus du haut appareil respiratoire sont :

- Laryngite : Influenza, Parainfluenza virus, rhinovirus, Adenovirus, Coronavirus, metapneumovirus.
- Laryngotrachéobronchite : Parainfluenza virus, VRS, Adenovirus, Rhinovirus, Enterovirus.
- Rhinopharyngite : Rhinovirus, Coronavirus, Adenovirus, Parainfluenza et influenza virus, VRS, Enterovirus

Les virus du bas appareil respiratoire sont dans le cas de:

- Bronchites : Influenza virus, Adenovirus, Coronavirus
- Bronchiolites : VRS, Parainfluenza virus, Rhinovirus, Adenovirus, Influenza virus, Enterovirus
- Pneumonies acquises dans la communauté des enfants : VRS, Metapneumovirus, Parainfluenza et influenza virus, Adenovirus

3.3 Les huiles essentielles antivirales les plus connues par les patients et les plus délivrées à l'officine

3.3.1 Ravintsara (27)

Composition : 1,8 cinéole (50-60%), Sabinène (11-16%), alpha-terpinéol (5-10%), alpha-pinène (3-7%), Bêta-pinène (2-5%)

Mécanisme d'action : L'HE de Ravintsara est l'un des plus puissants antiviraux naturels connus. Le 1,8-cinéole a un effet antiviral démontré :

- Un premier exemple est le traitement vis-à-vis de l'IBV : virus de la bronchite infectieuse chez le poulet. Le Ravintsara a été décrit comme inhibant la réplication du virus de 82,63%, en interférant sur la liaison entre le nucléocapside du virus et son ARN (28).

- Un autre exemple porte sur sa capacité d' inhibition de la réplication virale et de formation de l'ADN et l'ARN (29).

Propriétés : antiviral, immunostimulant, antibactérien, anti inflammatoire

Utilisation :

- a) Par voie orale :
 - grippe en préventif : 1 gtte HE Ravintsara + 1 gtte E. radié + 1 gtte Niaouli + 1gtte Citron sur un comprimé neutre matin et soir 5 jours sur 7.
 - grippe en curatif : même mélange à raison de 4 à 5 fois par jours pendant 5 jours
- b) Par voie topique :
 - grippe : en préventif : 2 gttes HE Ravintsara sur les poignets quotidiennement sauf le week-end (pause thérapeutique)
 - bronchite : 1 gtte HE Ravintsara + 1 gtte HE Laurier noble + 1 gtte HE E. radié dans 5 gttes d'HV de Noyau d'Abricot. Appliquer en massage sur le thorax, le haut du dos à raison de trois fois par jour jusqu'à amélioration des symptômes,
- c) par Inhalation : mélange
- d) par diffusion : 10 gouttes pendant 30 minutes avec un diffuseur à nébulisation

Populations particulières : A éviter chez la femme enceinte, le patient asthmatique ou épileptique. En général cette HE est très bien tolérée.

3.3.2 Arbre à thé (1)(2)(30)

Composition : terpinène-4-ol (25 à 45%), α -terpinéol (3,5 à 5%), *para*-cymène (3 à 16%), α -terpinène (7 à 8%), γ -terpinène (14 à 18%), terpinolène (3%), aromadendrène (2 à 3%), cadinène (5%), 1,8-cinéole (5 à 9%)

Propriétés : anti-infectieuse à large spectre d'action, fongicide, immunostimulante, anti-inflammatoire, antivirale grippal, radioprotectrice

Utilisation :

- VO : Angine, laryngite, pharyngite, bronchite grippe : 2 gttes sur un comprimé neutre 3 fois par jour
- VC : en dilution de 5 à 30% dans une HV. Elle peut s'appliquer en massage autour de l'oreille, la gorge ou sur le thorax jusque 3 fois par jour

Populations particulières : Aucune contre-indication n'est connue aux doses physiologiques.

- Cette HE ne doit être utilisée que curativement chez les femmes enceintes et allaitantes mais jamais avant les trois premiers mois de grossesse pas plus que chez l'enfant de moins de 3 ans. Elle ne présente aucune toxicité à dose physiologique (toxicité aiguë : DL 50 *per os* : 1 à 2 g/kg).
- La voie orale doit être évitée par les sujets souffrant d'ulcère gastrique et la diffusion atmosphérique par les patients asthmatiques. Les personnes atopiques doivent être particulièrement précautionneuses lors de l'emploi de l'HE d'Arbre à thé.

3.3.3 Niaouli (1)(31)

Composition : α -pinène (8 à 12 %), β -pinène (2,5 à 3,5 %), limonène (4 à 8 %), 1,8-cinéole (40-60 %), acétate de terpényle (0,3 à 2 %), des esters soufrés (< 1 %), α -terpinéol (6,5 à 8 %), β -caryophyllène (1 à 2 %), viridiflorol (2,5 à 9,5 %) et nérolidol (0,15 à 2,5 %).

Propriétés : anti-infectieux, antiviral, anti-mycosique, expectorant, mucolytique et anti-inflammatoire,

Utilisation :

- par voie orale : contre la grippe : voir mélange Ravintsara
- par voie topique :
 - contre la Grippe : en prévention, verser deux gouttes d'HE de Niaouli sur les poignets tous les jours, hormis le weekend pour respecter une pause thérapeutique.
 - Dans le cadre de traitement de la bronchite : appliquer en massage sur le thorax et le haut du dos, trois fois par jour jusqu'à amélioration des symptômes, un mélange composé de deux gouttes d'HE de Niaouli, une goutte d'HE de Laurier noble et une goutte d'HE d'Eucalyptus radié, diluées dans cinq gouttes d'huile végétale (HV) de noyaux d'abricot.
- par inhalation : afin de soulager les symptômes de la rhinopharyngite :, inhaler les vapeurs aromatiques d'un mélange constitué d'HE de Ravintsara, de Niaouli, d'Eucalyptus radié, de Thym à thujanol et de Lavande officinale, à raison d'une goutte de chaque.
- par diffusion : Le mélange aromatique indiqué en prévention de la grippe peut être utilisé pour assainir l'air, à raison de dix gouttes diffusées pendant 30 minutes par heure dans un diffuseur à nébulisation, ou 15 minutes par heure dans un diffuseur à vibrations.

Populations particulières : Aucune contre-indication n'est connue aux doses physiologiques, mais il faut veiller à respecter les doses ainsi que les précautions générales relatives aux HE. En cas d'antécédents de cancer hormono-dépendant, il convient de remplacer l'HE de Niaouli par une autre HE du genre Melaleuca, celle de l'Arbre à thé, par mesure de précaution. En raison de sa teneur en 1,8-cinéole, cette HE est contre-indiquée chez les enfants de moins de 36 mois, comme *Eucalyptus globulus*. La concentration en 1,8-cinéole étant inférieure à la concentration critique de 70 %, les risques d'assèchement des muqueuses retrouvés avec l'HE d'*Eucalyptus globulus* n'existent pas.

La toxicité aiguë de l'HE de Niaouli est notable : la dose létale médiane (DL₅₀) per os est de 1 à 2 g d'HE/kg. Son utilisation est contre-indiquée chez la femme enceinte (notamment les trois premiers mois de la grossesse) et allaitante, comme les autres HE, mais aussi en cas d'allergie à l'un des composants.

3.4 Mécanismes généraux des HE sur les virus (25)(32)

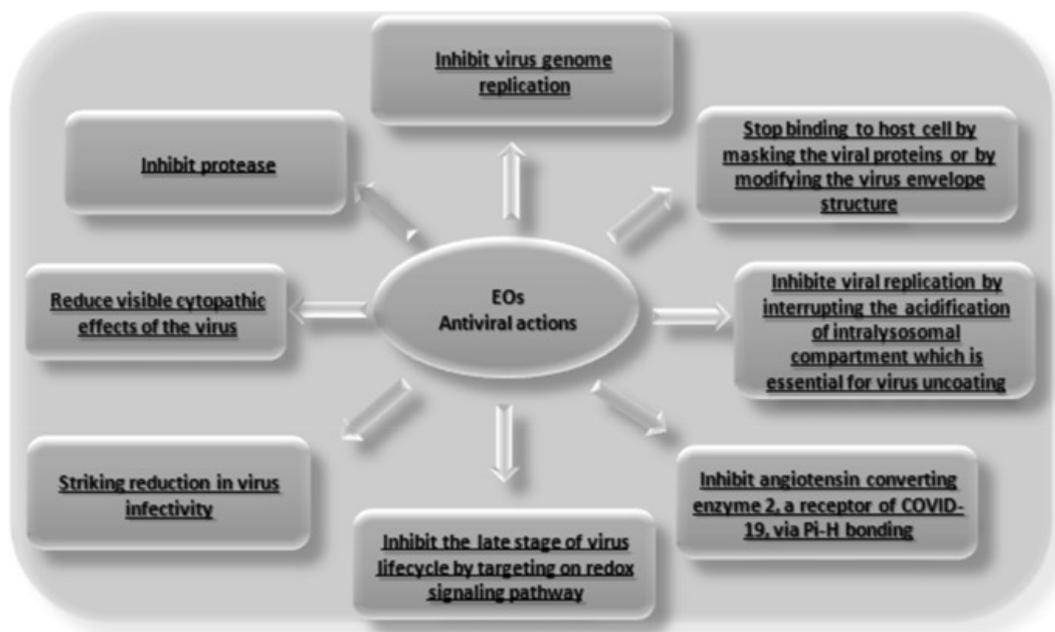


Figure 10 : Différents mécanismes antiviraux des huiles essentielles (25)

Les mécanismes des HE en tant qu'agents antiviraux sont :

- Inhibition de la réplication virale en inhibant les polymérase virales
- Prévention du décapsulage viral
- Blocage de la liaison à la cellule hôte

- Inhibition de l'infection virale
- Inhibition des protéases
- Inhibition des récepteurs viraux de l'hôte

De nombreux résultats démontrent que les HE interfèrent avec les virus libres en masquant les protéines virales ou en modifiant la structure de l'enveloppe du virus. Ceux-là sont importants pour l'entrée du virus dans les cellules hôtes. De plus, les HE ont montré une diminution frappante de l'infectiosité du virus. Les HE rendent les particules virales libres inactives.

Le potentiel antiviral des HE dépend de la dénaturation des protéines virales et / ou de la glycoprotéine. Là où les HE interfèrent avec la membrane du virus, elles masquent alors les composés viraux et inhibent un processus spécifique dans le cycle de réplication et empêchent en conséquence la diffusion des cellules virales. Il convient de souligner que les HE agissent principalement sur les virus enveloppés, mais pas à l'intérieur de la cellule.

3.5 Actions des Huiles Essentielles sur divers virus respiratoires

Dans cette partie nous avons recherché, sur différents sites dédiés à la recherche scientifique par exemple: PubMed, GoogleScholar ainsi que sur Springerlink, différentes études concernant les huiles essentielles et les virus impliqués dans les pathologies ORL virales.

Pour se faire, nous recherchions : « essential oil and X virus ».

De ce fait, pour chaque virus, nous avons étudié, dans l'ordre: les études *in vitro*, *in vivo* et les études cliniques.

3.5.1 Influenza et parainfluenza virus : Différentes études

3.5.1.1 Études *in vitro*

3.5.1.1.1 Mélange On Guard © sur le virus de la grippe PR8

Le Mélange On Guard © (33) est composé de : Huile d'orange, huile de clou de girofle, huile de feuille de cannelle, huile d'écorce de cannelle, huile d'eucalyptus, huile de romarin. Les cellules MDCK infectées par le virus traité avec ce mélange ont exprimé l'ARNm viral, mais que des quantités minimales de protéines. Cette étude (34) a montré que ce mélange d'huiles essentielles atténuait l'infection du virus de la grippe PR8 via l'inhibition de la traduction de l'ARN en protéines virales.

3.5.1.1.2 TTO, terpinèn-4-ol contre le virus Influenza A/PR8

Le TTO (Huile essentielle d'arbre à thé) comprenant : le terpinen-4-ol, le terpinolène et l' α -terpinéol a été décrit (35) comme inhibant la réplication du virus Influenza A-PR8.

3 des composants de l'HE testés étaient efficaces : le terpinen-4-ol, l' α -terpinéol et le terpinolène.

Les autres composés : α -terpinène, *p*-cymène et γ -terpinène étaient complètement inefficaces.

1) Les composés efficaces agiraient sur une étape précoce du cycle de réplication virale du virus de la grippe : efficaces lorsqu'ils sont ajoutés dans l'heure après la fin de la période d'adsorption. Aucune réduction n'a été observée s'ils étaient ajoutés > 2h après l'adsorption du virus par la cellule.

2) Le test d'inhibition de l'hémagglutination a permis de démontrer l'influence des composés testés sur l'étape d'adsorption du virus. Il a été ainsi démontré que l'HE d'Arbre à thé, l' α -terpinéol, le terpinen-4-ol et le terpinolène n'interféraient pas avec l'attachement cellulaire du virus ou avec l'adsorption virale sur les globules rouges.

Par conséquent, la légère réduction du rendement viral observée pendant la période d'adsorption au moment des expériences d'addition était probablement due à des composés résiduels qui pourraient interférer avec les étapes suivantes.

3) Comparaison du TTO et ses composants actifs avec l'effet de l'oseltamivir sur le pouvoir d'inhibition de l'activité de la neuraminidase : il n'y a pas eu finalement d'effet inhibiteur de la part des composés testés versus l'oseltamivir.

Précédemment, il a été démontré que la condition acide dans les endosomes et les lysosomes est essentielle pour le processus de désenrobage de l'infection par le virus de la grippe car elle provoque l'activité de fusion de l'enveloppe virale.

4) Des expériences ont été menées afin de vérifier si le TTO et ses composants exerçaient un effet inhibiteur sur l'acidification des compartiments intracellulaires tels que les endosomes et les lysosomes inhibant ainsi la croissance du virus de la grippe dans les cellules MDCK. Les résultats indiquent que le TTO a inhibé la croissance du virus de la grippe dans les cellules MDCK par une interférence avec l'acidification du compartiment intra-lysosomal qui pourrait inhiber le décapsulage viral.

En conclusion, l'HE d'arbre à thé semblerait efficace sur l'infection virale en jouant sur l'acidité de la cellule, empêchant l'endocytose et donc l'entrée du virus dans la cellule hôte.

Le mode d'action de cette HE porte sur l'acidité des cellules et non sur la neuraminidase.

3.5.1.1.3 L'HE de *Melaleuca alternifolia* (MAC) contre l'entrée du virus de la grippe

Dans cette étude (36), l'activité antivirale du MAC a été examinée par son inhibition des effets cytopathiques. In silico la prédiction a été effectuée pour évaluer l'interaction entre le MAC et l'hémagglutinine virale (glycoprotéine antigénique présente à la surface du virus de la grippe, et est responsable de la fixation de la particule virale à un récepteur situé sur la cellule cible):

- Le traitement avec le MAC ne pouvait pas amener un changement sur les cellules MDCK pour se protéger du virus de la grippe H1N1. Cependant, les expériences ont été approfondies en traitant le virus H1N1 avec le MAC à différentes concentrations.

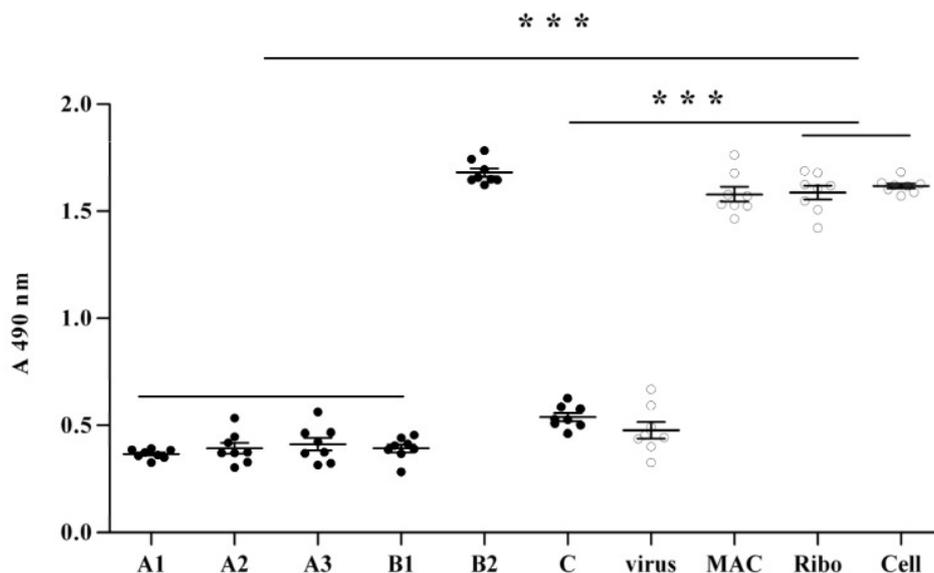


Figure 11: Efficacité de protection par MAC contre l'infection par le virus H1N1-2009 de la cellule MDCK (36)

- Le MAC a été testé à une concentration de 0,010 % pendant 30 minutes et 1h (B1 et B2 respectivement sur le schéma). A 30 minutes, aucun effet n'a été démontré. Cependant, à 1h, l'infectiosité du virus a été altérée. Par conséquent, ces données ont indiqué que le virus de la grippe traité avec MAC perdait considérablement sa capacité infectieuse envers les cellules hôtes. Cet effet est aussi montré en comparant B2 à la valeur de référence « Ribo » correspondant à la Ribavirine (traitement antiviral de la grippe).
- Un autre test a été mené, en laissant le virus entrer dans les cellules MCDK et en ajoutant le MAC après l'entrée du virus dans la cellule. Par fluorescence, il a été démontré que le MAC n'empêchait pas la production de protéines à l'intérieur de la cellule.

- Le MAC semble donc empêcher l'entrée du virus dans la cellule : soit par attachement du virus à la surface cellulaire par l'hémagglutinine (HA), soit en jouant sur l'internalisation par les endosomes (cela implique la fusion entre l'enveloppe virale et la membrane endosomale pouvant être médiée par le changement de conformation HA)
- Pour vérifier cela, l'interaction entre MAC et l'hémagglutinine virale a été étudiée au moyen de la dynamique moléculaire: le terpinène-4-ol étant le principal composant antimicrobien de l'HE de MAC, c'est celui-ci qui est étudié. De ce fait, l'étude montre que le terpinène-4-ol se lie dans une cavité près du peptide de fusion. L'attachement du terpinène-4-ol à l'HA (par une conformation particulière) se fait par 2 résidus (I-56 et N-60). Cet attachement permet aussi de stabiliser la conformation de HA à pH neutre et donc d'empêcher l'internalisation du virus dans la cellule hôte.

3.5.1.1.4 HE de *Melaleuca alternifolia* contre la grippe

L'activité antivirale des composés testés a été évaluée (37) contre les virus de la poliomyélite de type 1, ECHO 9, Coxsackie B1, adénovirus de type 2, herpès simplex de type 1 et 2 par un test de réduction de plaque à 50%.

Le test sur le virus de la grippe était basé sur l'inhibition de la cytopathogénicité induite par le virus. Les résultats du criblage ont démontré que le TTO (HE d'Arbre à thé) et certains de ses composants (le terpinène-4-ol, le terpinolène, l' α -terpinéol) ont un effet inhibiteur sur la réplication du virus de la grippe A-PR-8, un sous-type de H1N1 à des doses inférieures à la dose cytotoxique.

Le tableau ci-dessous, nous montre l'efficacité de l'HE et ses composants sur le virus influenza.

Compounds	CD ₅₀ (%v/v)*, †	ID ₅₀ (%v/v)*, ‡						
		Influenza	HSV-1	HSV-2	ECHO 9	Cox B1	Polio 1	Adeno 2
TTO	0.025	0.0006	>0.025	>0.025	>0.025	>0.025	>0.025	>0.025
Terpinen-4-ol	0.05	0.0025	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
Terpinolene	0.012	0.0012	>0.012	>0.012	>0.012	>0.012	>0.012	>0.012
α-Terpinene	0.012	>0.012	>0.012	>0.012	>0.012	>0.012	>0.012	>0.012
γ-Terpinene	0.012	>0.012	>0.012	>0.012	>0.012	>0.012	>0.012	>0.012
p-Cymene	0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
α-Terpineol	0.05	0.025	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

HSV, Herpes simplex virus.

*Values are mean ± 0.5 SD (maximal SD estimated) for three separate assays.

†CD₅₀, concentration which inhibited cells growth by 50% when compared with control culture.

‡ID₅₀, concentration which inhibited virus plaque formation and virus-induced cytopathogenicity by 50%.

Tableau 1: Efficacité antivirale de l'huile essentielle d'Arbre à thé sur différents virus (37)

CD₅₀ = valeur de référence correspondant à la concentration en composant qui inhibe de 50% la croissance cellulaire.

ID₅₀ = concentration en composant permettant d'inhiber la population virale de 50%.

Résultats :

Ce tableau montre bien que le TTO est efficace sur le virus influenza mais pas sur les autres virus (pour les autres virus CD₅₀ > ID₅₀).

De plus, seuls les composés comme le terpinène-4-ol, le terpinolène et l'alpha-terpinéol ont une efficacité sur l'activité virale du virus influenza.

3.5.1.1.5 L'HE de *Salvia officinalis* et de Lavande officinale contre le virus de la grippe aviaire H5N1 (25)

CI₅₀ = Concentration en HE inhibant de 50% la population virale.

Ces HE ont entraîné une inhibition prometteuse contre le virus H5N1 avec des concentrations inhibitrices CI₅₀ de 0,11 ± 0,01 µg/ml (pour l'HE de Lavande) et de 0,41 ± 0,02 µg/ml (pour l'HE de Saugé). Le potentiel antiviral des HE dépend de la dénaturation des protéines virales et/ou de la glycoprotéine.

Conclusion : un parallèle pourrait être fait avec le virus de la grippe humaine avec les HE de Sauge officinale et de Lavande vraie.

3.5.1.1.6 HE de Sauge sclarée, marjolaine et anis contre le virus grippal A/WS/33 (41)

Ces HE se sont avérées inhiber le virus de la grippe A / WS /33 par réduction des effets cytopathiques visibles du virus. Il est intéressant de noter que le linalol est le constituant le plus couramment trouvé dans ces trois HE.

3.5.1.1.7 L'huile de Lupfushan-Baicao chinoise contre le virus de la grippe H1N1 via NFκB

L'huile Lupfushan-Baicao (LBO) est constituée de salicylate de méthyle (250 g), d'huile de menthe poivrée (250 g), d'huile de camphre (150 g), d'huile de térébenthine (95 g), d'huile d'eucalyptus (40 g), de menthol (27,5 g), d'huile de cannelle (20g), d'huile de faux basilic (15 g), de bornéol (2,5 g), d'huile d'anis étoilé (2 g) et d'extraction de Baicaojing.

L'analyse GC-MS répertorie les composants suivants : eucalyptol, camphre, menthol, salicylate de méthyle, *trans*-anéthole, cinnamaldéhyde et eugénol.

Différentes étapes ont été réalisées dans cette étude (38):

- Étude de la cytotoxicité du LBO sur les cellules MDCK :
Dans un test au MTT, le LBO (25-100 µg /mL) a montré une inhibition de la réduction de la viabilité cellulaire induite par le virus, et ce, de façon dose dépendante. Il augmente donc la viabilité cellulaire. L'infection par le virus de la grippe H1N1 pourrait induire la formation de plaques dans le modèle d'infection MDCK. Or, le LBO (à 50 µg /mL et 100 µg/mL) peut effectivement diminuer le nombre de plaques formées.
- Étude par immunofluorescence de l'influence de LBO sur l'expression des protéines NP (nucléoprotéines) du virus : le LBO (à 50 et 100 µg/mL) pourrait réguler l'expression de ces NP mais ne pourrait pas empêcher leur exportation au noyau.
- Étude sur l'inhibition de la neuraminidase : LBO ne peut agir ni sur l'hémagglutinine ni sur la neuraminidase. Il n'y a donc pas d'action de LBO sur l'internalisation virale.
- Étude sur l'impact des facteurs immunitaires dans les cellules infectées : quand le virus infecte la cellule hôte, les ARNm de IL-1β , IL-6 et l' IFN-β dans des cellules MDCK et A549 des cellules pourraient être fortement augmentés. Or, l'utilisation de LBO dans les cellules infectées réduisent l'expression de ces ARNm .
- Étude sur les mécanismes d'inhibition des cytokines, via le NFκB :

Les phosphorylations du facteur d'expression du NF κ B (P65), du facteur régulateur 3 de l'interféron (IRF3) au sein des cellules A549 (cellules pulmonaires humaines) traitées par Poly IC (analogue de l'ARN viral double brin) entraînent la production de cytokines pro-inflammatoires. Avec la stimulation de Poly IC, la phosphorylation de P65 et d'IRF3 a été fortement augmentée (sans LBO).

En revanche, le traitement LBO a atténué considérablement l'activation de P65 et d'IRF3 dans les cellules A549 (de 50 % environ).

- La nucléoprotéine (NP), le PB2 et le canal ionique de la matrice 2 (M2) sont les trois protéines importantes de la multiplication virale. Les expressions de : NP, PB2 et M2 ont été étudiées pour évaluer l'effet du LBO sur la clairance virale dans le tissu pulmonaire.

Avec l'application du LBO, les expressions protéiques ont été réduites. Après avoir été infectées par le virus de la grippe A/FM/1/47 (H1N1), P65 et IRF3 ont été activés (par phosphorylation) au sein des cellules du tissu pulmonaire. L'inhalation de LBO pendant cinq jours pourrait fortement inhiber l'activation de P65 et IRF3 chez la souris.

3.5.1.1.8 Une revue sur les HE contre la grippe

De nombreuses preuves (41) ont été rapportées sur le potentiel antiviral de diverses huiles essentielles et leurs constitutions sur plusieurs genres de virus. Dans certaines enquêtes, les HE à haute teneur en hydrocarbures à longue chaîne telles que (*E,E*)-2,4-décadiénal, ont montré des activités contre le virus de la grippe. Des HE riches en sesquiterpènes ont montré des effets évidents ainsi que des HE riches en aromatiques. Parmi les composés terpénoïdes, le terpinen-4-ol, le terpinolène et l' α -terpinéol, montrent un effet inhibiteur sur le virus de la grippe A-PR8 sous-type H1N1. Il a également été indiqué que certains sesquiterpènes tels que le β -sesquiphellandréne et le tétrahydronaphtalénol, présentaient une activité anti-rhinovirale puissante dans un test de réduction de plaque. D'autres recherches menées sur les HE antivirales et leurs compositions ont indiqué que l'HE de *Laurus nobilis* qui était caractérisée par la présence de β -ocymène, 1,8-cinéole, α -pinène, et de β -pinène, comme principaux constituants, montraient une activité intéressante contre le SARS-CoV. Cet aperçu a entraîné le développement de thérapies commerciales basées sur des composés monoterpènes pour lutter contre les infections virales, en particulier dans les infections virales respiratoires.

Bien que le potentiel antiviral soit un facteur important pour la bioactivité des composés naturels, la détermination des éventuels effets cytotoxiques sur les cellules hôtes est

importante. Par conséquent, ceci est un facteur limitant pour l'utilisation de nouveaux composés à utiliser dans le traitement ou le contrôle des infections virales. (39)

3.5.1.1.9 Activité antivirale de l'oseltamivir et de l'HE de *Melisse officinale* contre le virus aviaire influenza A virus (H9N2)

La composition chimique de l'HE de *Melisse officinale* a été examinée par analyse GC-MS et ses principaux constituants ont été identifiés comme les monoterpénaldéhydes : citral- α et citral- β .

L'efficacité de l'oseltamivir ainsi que de l'HE de *Melissa officinalis* (MOEO) contre le virus de la grippe aviaire (AIV) de sous-type H9N2, a été évaluée (40) *in vitro* dans des cellules MDCK à différents temps d'exposition.

L'effet synergique de ces deux composants contre le virus de la grippe a aussi été évalué.

1) Test de l'hémagglutination (HA) :

L'hémagglutination consiste en la fixation d'anticorps spécifiques sur des structures antigéniques présentes à la surface des globules rouges infectés par le virus AIV.

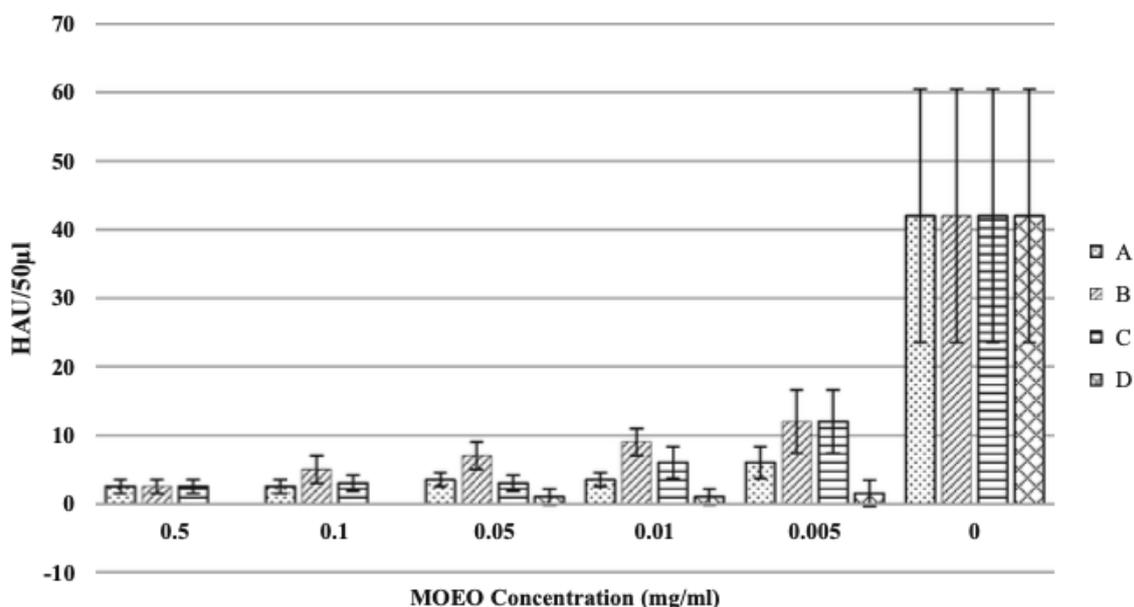


Figure 12: Graphique représentant la charge virale AIV en fonction de la concentration de MOEO (40)

Le graphique représente la charge virale en fonction de la concentration du mélange MOEO, avec :

- A = ajout de MOEO au stade de pré-infection
- B = ajout de MOEO au stade de post-infection

- C = ajout de MOEO et du virus en même temps
- D = Oseltamivir

Ce graphique montre que le MOEO a une action sur le virus à tous les stades, que ce soit en pré/post infection et quand les virus sont en contact en même temps avec l'HE. De plus, l'activité antivirale la plus élevée de MOEO a été observée lorsque l'AIV a été incubé avec MOEO avant l'infection cellulaire.

2) Activité antivirale par PCR en temps réel :

La réplication du virus de la grippe a été empêchée par MOEO. A 0,5 mg/mL et 0,1 mg/mL de MOEO, l'inhibition de la réplication virale a été la plus forte, à la fois quand le MOEO était mis en contact simultanément avec le virus mais aussi au stade post-infection (1 heure après l'infection cellulaire par le virus).

3) Test TCID₅₀ :

Le nombre de particules virales infectieuses est fréquemment quantifié à l'aide du dosage de la dose infectieuse médiane de culture tissulaire (TCID₅₀) .

Méthode : l'échantillon viral est dilué en série et est ajouté aux cellules présentes dans des plaques à 96 puits. Le type de cellule (ici MDCK) est spécifiquement sélectionné pour montrer un effet cytopathique (CPE), c'est-à-dire des changements morphologiques lors de l'infection par le virus ou de la mort cellulaire.

Après une période d'incubation, chaque puits est classé comme infecté ou non infecté.

La dilution, à laquelle 50 % des puits montrent un CPE, est utilisée pour calculer le TCID₅₀ de l'échantillon de virus.

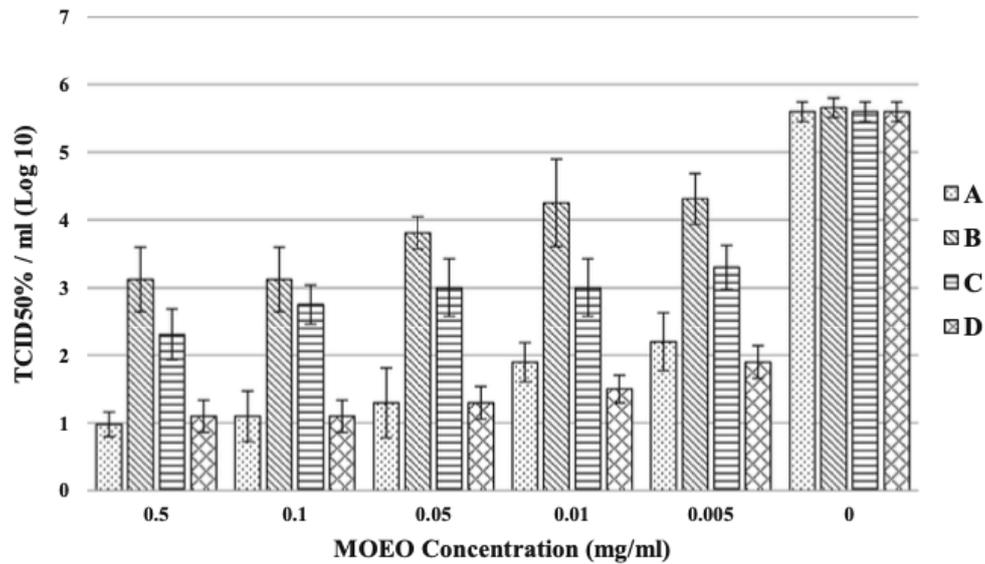


Figure 13: Graphique représentant le TCID₅₀ en fonction de la concentration de MOEO (40)

Résultats : Plus la concentration en MOEO augmente, plus la TCID₅₀ est faible.

C'est au stade pré-infection que nous observons les meilleurs résultats. Par exemple, avec 0,5 et 0,005 mg/mL de MOEO, la TCID₅₀ a été réduite respectivement à 0,98 et 1,9 (log10).

Le titre viral a diminué au fur et à mesure que la concentration en MOEO augmentait.

4) Efficacité de l'Oseltamivir en combinaison avec MOEO :

Component	Concentration (mg/ml)									
Oseltamivir	0.001	0.0005	0.0001	0.00005	–	0.001	0.0005	0.0001	0.00005	0
MOEO	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0	0	0	0	0
Real time PCR results										
Genome number/ μl	0	0	0	0	180	983 ± 812	2866 ± 162	5512 ± 546	11927 ± 2767	273300 ± 25166

Tableau 2: Efficacité combinée de l'oseltamivir et du MOEO sur le nombre de copies du génome du virus AIV (par PCR) (40)

L'oseltamivir a montré une activité synergique avec le MOEO, en particulier lorsque la concentration d'oseltamivir était inférieure à 0,0005 mg/mL.

En conclusion : les résultats de l'étude ont montré que l'huile essentielle de mélisse pouvait inhiber la réplication du virus de la grippe à différentes étapes du cycle viral.

De plus, combiné à l'oseltamivir, le MOEO est encore plus efficace.

3.5.1.1.10 Mélange d'HE CAPEo (Thym, origan espagnol, Dittany crétois et sauge) contre Grippe, Rhinovirus et VRS

Le mélange CAPEo (43) est composé de : Thym espagnol, Dittany crétois et de sauge.

Ce mélange contient après analyse chromatographique : du carvacrol (53 %), de l'eucalyptol (13 %) et du β -caryophyllène (3 %).

Les concentrations des composés *p*-cymène, terpinène, bornéol et α -terpinéol étaient inférieures à 2%, tandis que les concentrations des 15 autres composés étaient inférieures à 1%.

L'activité antivirale du CAPEo vis à vis des souches Influenza A et B, du VRS, de l'Adenovirus 5 et du rhinovirus 14 (HRV14) a été dosée lors d'un test de réduction de plaque [exprimée en unités formant plaque (PFU)] et en effet cytopathogène (CPE), avec la ribavirine et l'amantadine comme contrôles.

Les cellules ont été prétraitées avec CAPEo pendant 2 ou 24 h puis infectées avec les virus correspondants (c'est-à-dire : virus de la grippe A/H1N1, HRV14 et VRS) pendant 2 h. Après adsorption virale, les cellules ont été cultivées pendant 72 h en présence ou en absence de CAPEo.

Résultats :

- H1N1 : Le traitement par le CAPEo a eu un effet inhibiteur remarquable sur le PFU de la grippe A/H1N1 : l'effet inhibiteur du CAPEo était comparable à celui de la ribavirine.
- H3N2 : aucune activité antivirale n'a été observée contre la souche grippale A/H3N2.
- grippe B, B/Florida/4/2006 : une diminution significative du PFU a été observée pour cette souche en présence de CAPEo
- HRV14 : diminution d'environ 65 % des PFU des cellules HeLa infectées par le rhinovirus humain 14 (HRV14). Cet effet antiviral du CAPEo était encore plus fort que la ribavirine.
- VRS : CAPEo s'est avéré inefficace contre le VRS.

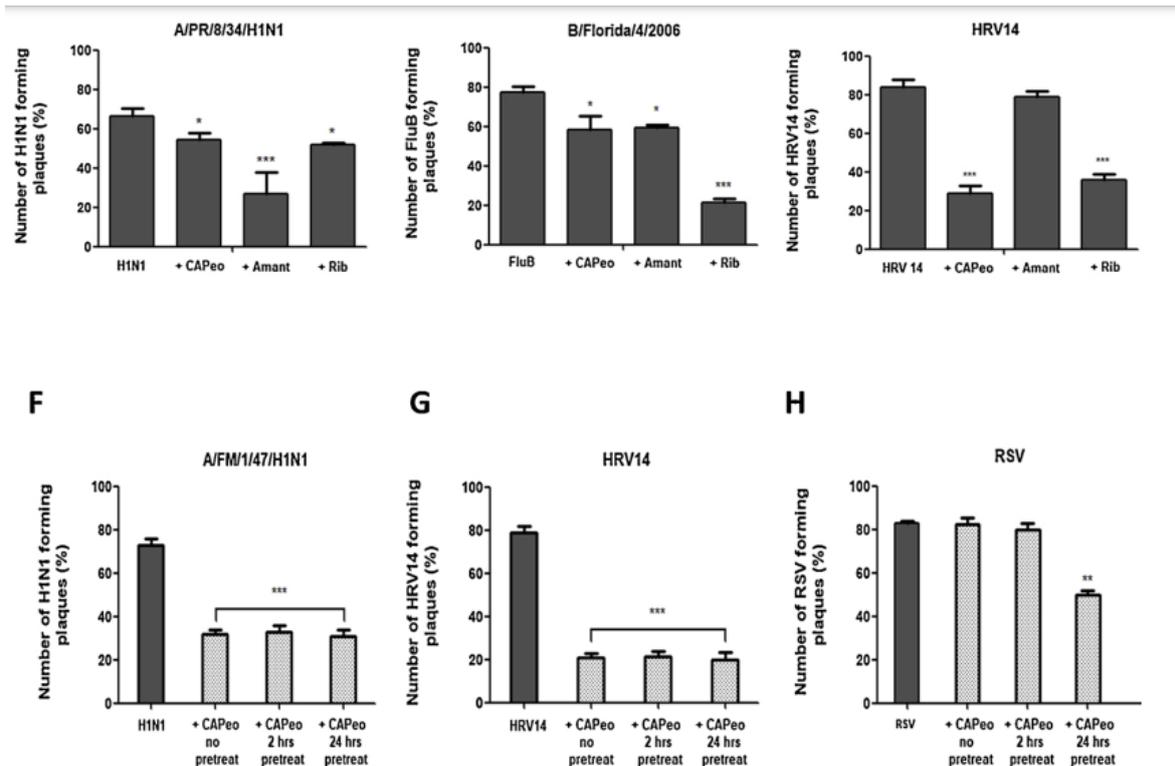


Figure 14: Résultats de l'utilisation de CAPEo avant et après traitement sur différentes souches virales (43)

Cette étude s'est ensuite focalisée sur le mécanisme d'action de CAPEo sur le virus de la grippe A. La nucléoprotéine (NP) de la grippe-A joue un rôle crucial dans le cycle de vie du virus. Avec le complexe ribonucléoprotéique (vRNP), ils font la navette entre le cytoplasme et le noyau des cellules infectées.

L'effet du CAPEo sur le trafic nucléaire des NP a été examiné par microscopie à fluorescence. À 3 h post-infection, la NP était localisée dans la région de la membrane plasmique (côté cytoplasme), à la fois dans les cellules traitées par CAPEo et chez les cellules non traitées.

- Pour les cellules traitées par CAPEo la localisation des NP (6h post-infection) dans le noyau était très peu présente. En revanche, pour les cellules non traitées, les NP étaient exclusivement présentes dans le noyau des cellules.
- 12 h post-infection, la localisation des NP est passée au niveau cytoplasmique, facilitant l'exportation des vRNP dans les cellules témoins, contrairement aux cellules traitées par CAPEo qui voient leur NP accumulées à la périphérie nucléaire.

Le CAPEo a donc un action sur le trafic : noyau-cytoplasme des vRNP.

Mécanisme d'action sur le virus de la Grippe et Rhinovirus : le mélange CAPEo exerce son activité antivirale après l'entrée du virus dans les cellules hôtes. Ce mélange peut interférer

avec la navette RNP (entre cytoplasme et noyau) à un stade précoce et tout au long de l'infection.

3.5.1.1.11 Synthèse des études in-vitro

ETUDES IN VITRO		
ÉTUDES	COMPOSANT	EFFET
Mélange on Guard ® sur le virus influenza A/PR-8	HE : orange, clou de girofle, feuille de cannelle, écorce de cannelle, eucalyptus, romarin	Inhibition de la traduction de l'ARNm en protéines virales
He d'Arbre à thé contre le virus Influenza A/PR-8	terpinen-4-ol, α -terpinéol et le terpinolène	Joue sur l'acidification du compartiment intra-lysosomal qui pourrait inhiber le décapage viral
L'HE d'Arbre à thé contre l'entrée du virus de la grippe A/H1N1	terpinène-4-ol	- Liaison dans une cavité près du peptide de fusion. - Attachement à l'Hémagglutinine virale par 2 résidus (I-56 et N-60). Il stabilise la conformation de HA à pH neutre et donc empêche l'internalisation du virus
L'HE d'Arbre à thé contre le virus influenza A/PR-8	terpinène-4-ol, terpinolène, l' α -terpinéol	Effet inhibiteur sur la réplication virale de H1N1
L'HE de Sauge et de Lavande officinale contre le virus de la grippe H5N1	HE Sauge officinale HE Lavande officinale	Dénaturation des protéines virales et/ou de la glycoprotéine virale
HE de Sauge sclérée, marjolaine et anis contre virus grippal A/WS/33	linalol	Réduction des effets cythopathiques du virus
HE de Lupfushan-Baicao chinoise contre le virus de la grippe A/H1N1	eucalyptol, camphre, menthol, salicylate de méthyle, <i>trans</i> -anéthole, cinnamaldéhyde et eugénol	- Atténue considérablement l'activation de P65 et d'IRF3 dans les cellules. - Réduction de l'expression de NP, PB2 et M2
Activité antivirale de l'oseltamivir et de l'HE de Melisse officinale contre le virus aviaire influenza A/H9N2	HE de Mélisse officinale	L'oseltamivir a montré une activité synergique avec le MOEO, en particulier lorsque la concentration d'oseltamivir était inférieure à 0,0005 mg/mL
HE CAPEo (Thym, origan espagnol, Dittany crétois et sauge) contre Grippe, Rhinovirus et VRS	carvacrol (53%), eucalyptol (13%), β -caryophyllène (3%)	-Effet inhibiteur comparable à la Ribavirine sur influenza A/H1N1 ; -activité antivirale après l'entrée du virus dans les cellules hôtes. Ce mélange peut interférer avec la navette RNP (entre cytoplasme et noyau) à un stade précoce et tout au long de l'infection.

3.5.1.2 Etudes *in vivo* chez l'animal

3.5.1.2.1 HE *Schizonepetae herba* (Herbe à chat du Japon) : étude *in vivo* chez la souris et *in vitro*, focus sur le mécanisme d'action antiviral contre le virus influenza A/PR-8 (H1N1)

L'herbe à chat du japon (*Schizonepetae herba*) est une plante appartenant au Lamiacées. Elle est très utilisée dans la médecine chinoise.

Cette étude a évalué l'efficacité de cette HE (42) sur le virus influenza H1N1, à la fois *in vitro* et *in vivo* chez la souris.

Méthode :

In vitro : Cellules MDCK infectées par le H1N1.

In vivo : le virus PR-8 adapté aux poumons a été préparé chez la souris.

- 1) Un test ELISA a été réalisé pour observer l'effet sur différentes cytokines dans le sérum de la souris ainsi que l'effet sur la sécrétion d'IFN- β dans le surnageant des cellules MDCK infectées par H1N1.
- 2) RT-PCR en temps réel pour observer les niveaux d'expression de l'ARNm d'IRAK4 et de TLR3 chez la souris.

Mode d'action : Le mécanisme antiviral *in vivo* est lié à la régulation de l'IFN- α , de l'IFN- β et de l'IL-2. Il y a eu augmentation des taux sériques d'IFN- α et d'IL2.

Cette HE est composée de menthone et de pulégone, qui ont un effet sur l'augmentation des taux sériques de IL-6. De plus la menthone a un effet sur l'augmentation des taux de IFN- β .

De même, il y a eu diminution des taux sériques de TNF- α avec la pulégone et l'HE. Il y a eu aussi diminution de l'expression de l'ARNm d'IRAK4 et d'IFN-bêta grâce à l'HE de Schizonepetae et à la pulégone.

3.5.1.2.2 HE de *Zataria multiflora* contre le H9N2 du poulet

Zataria multiflora est une plante originaire d'Iran, appartenant au groupe des Lamiacées. Elle présente beaucoup de similitudes avec le thym.

L'effet de l'huile essentielle de *Zataria multiflora* (ZM) (44) sur le taux de réplication du virus H9N2 dans les organes cibles a été déterminé par PCR en temps réel.

Le thymol est le composant principal de l'HE de ZM (44).

Des poussins de chair âgés d'un jour ont été répartis au hasard en six groupes et ont été exposés à la grippe H9N2.

- Deux groupes ont reçu 20 ou 40 $\mu\text{L}/\text{kg}$ de poids corporel/jour de ZM pendant 7 jours avant l'essai.

- Deux autres groupes ont reçu ZM au même dosage mais après l'inoculation de H9N2.
- Un groupe a reçu 4 mg/kg de poids corporel/jour du composé antiviral amantadine après inoculation.
- Le dernier groupe n'a reçu aucun traitement et a servi de témoin.

Les groupes qui ont reçu le ZM, avant ou après l'inoculation de H9N2, et le groupe traité à l'amantadine ont montré une réplication virale réduite dans les voies respiratoires et gastro-intestinales par rapport au témoin.

La supplémentation en ZM a amélioré le gain de poids et l'indice de consommation chez les poulets de chair par rapport au témoin.

Les résultats ont montré que le ZM avait un effet positif sur la réduction de la réplication virale dans l'intestin et la trachée des poulets infectés par la grippe H9N2, ce qui a entraîné des symptômes cliniques plus légers et de meilleures performances.

3.5.1.2.3 Synthèse des études *in vivo*

ETUDES <i>IN VIVO</i>		
ÉTUDES	COMPOSANT	EFFET
HE de <i>Schinozepetae herba</i> (plante chinoise) : étude <i>in vivo</i> et <i>in vitro</i>, focus sur le mécanisme d'action	menthone pulégone	- l'HE a augmenté les taux sériques de IFN-alpha et IL2 -Les deux composés ont augmenté les taux sériques de IL-6. -la méthone : augmentation des taux de IFN-bêta. - l'HE et la pulégone : diminution des taux sériques de TNF-alpha ainsi que de l'expression de l'ARNm IRAK4 et IFN-bêta viral
HE de <i>Zataria multiflora</i> contre le H9N2 du poulet	thymol	Effet sur la réduction de la réplication virale dans l'intestin et la trachée des poulets infectés par la grippe H9N2 (étude par PCR) : symptômes cliniques plus légers (gain de poids, indice de consommation plus élevé)

Ces deux huiles essentielles exotiques ne sont pas disponibles en pharmacie.

Cependant, L'HE de *Zataria multiflora* est une HE se rapprochant de l'HE de thym par sa composition riche en thymol.

C'est pourquoi un parallèle pourrait être fait avec l'HE de thym vulgaire.

3.5.1.3 Études cliniques

Après des recherches sur les sites scientifiques de recherche PubMed, Springerlink ou Google Scholar, aucune étude concernant la grippe et les huiles essentielles n'a été trouvée.

3.5.2 Le SARS COV2

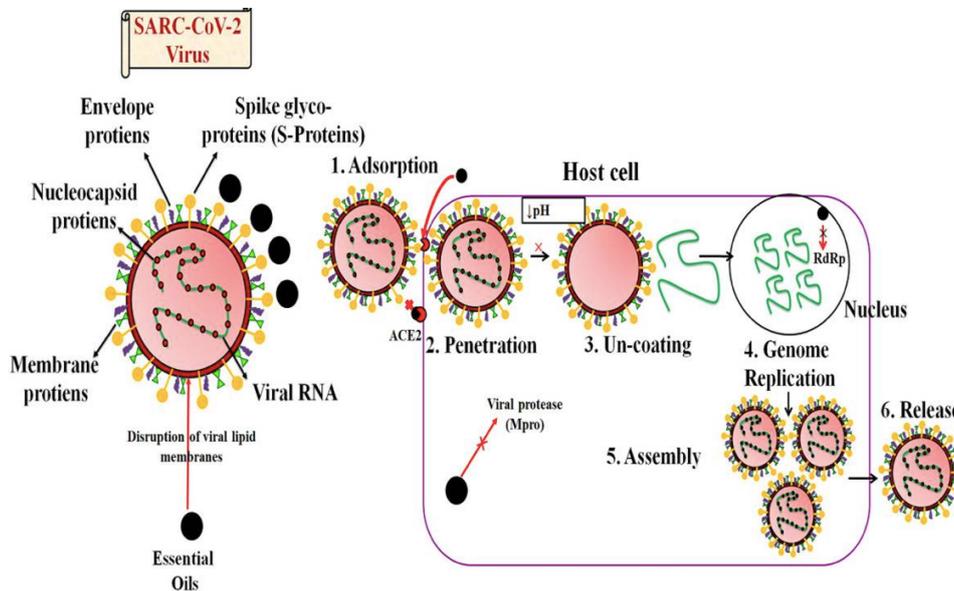


Figure 15: Les différents sites d'action des huiles essentielles sur les protéines virales du COVID-19 (47)

Il peut y avoir différents sites d'actions des HE :

- Sur les protéines S
- Sur la protéine Mpro
- Sur le récepteur ACE2
- Sur l'ARN polymérase dépendante de l'ARN (RdRp) qui permet la réplication de l'ARN viral

3.5.2.1 Études *in vitro*

3.5.2.1.1 Étude des HE de *Laurus nobilis*, *Juniperus oxycedrus ssp. oxycedrus*, *Thuja orientalis*, *Cupressus sempervirens ssp. pyramidalis*, *Pistacia palaestina*, *Salvia officinalis*, et *Satureja thymbra* sur le SARS-CoV-2 :

HE	CT ₅₀ (mg/mL) Cellule Vero	CI ₅₀ (mg/mL) SARS-COV-2	SI
Laurier noble	500	120	4,2
Thuya d'orient	490	130	3,8
Genévrier cade	1000	270	3,7
Cyprès commun	>1000	700	1,5
Sauge officinale	>1000	870	
Terébinthe de Palestine	500	> 1000	
Glycyrrhizine	783	641	1,2

Tableau 3: Résultats représentant les concentrations d'huiles essentielles inhibant de 50% la croissance cellulaire (48)

CI₅₀ : Concentration en HE inhibant de 50% la croissance du virus SARS-COV-2.

CT₅₀ : Concentration en HE inhibant de 50% la croissance cellulaire des cellules Vero

SI : indice de sélectivité (CT₅₀/CI₅₀) démontrant des résultats significatifs en comparaison au témoin (ici, la glycyrrhizine).

Les HE de : Laurier noble, Thuya d'Orient, et de Genévrier cade, présentaient des pouvoirs plus élevés pour inhiber le SARS-CoV-2 par rapport au témoin positif glycyrrhizine (dont la CT₅₀ était de 641 mg/ml ; et le SI de 1.2). (48)

Cependant, l'utilisation de glycyrrhizine comme témoin n'est pas très fiable puisque ce produit mime l'inflammation dans une cellule mais n'a pas un effet antiviral démontré.

L'effet des HE sur le SARS-COV-2 montre que ces HE peuvent être utilisées de façon sécuritaire par rapport à son témoin entraînant aucune toxicité.

3.5.2.1.2 Amarrage moléculaire de différents composants d'huiles essentielles (47)

Cette étude (47) montre tous les composants pouvant empêcher la réplication virale ou l'entrée du virus dans la cellule hôte (via les Nsp virales, le récepteur ACE2...)

Nous avons regroupé sous forme de tableau, les composants de certaines HE associés à un mode d'action sur différentes étapes du cycle viral.

HE	COMPOSANTS	MODE D'ACTION
<i>Eucalyptus globulus</i>	eucalyptol	Liaison à la protéine Mpro par liaison hydrophobe
	jensenone	Liaison à la protéase virale Mpro et 3CLpro par liaisons hydrophobes, hydrogènes et ioniques
Ail	disulfure d'allyle, trisulfure d'allyle disulfure de 1-propényle, trisulfure d'allyle et de méthyle, tétrasulfure de diallyle	Liaison à ACE2 et à la protéase virale (Mpro/6LU7) empêchant l'entrée du virus dans les cellules hôtes.
	sulfure de diallyle (DAS)	Activation de Nrf2 dans les cellules pulmonaires MRC-5, entraînant après translocation dans les noyaux ; l'activation des voies de signalisation p38/ERK permettant de prévenir les lésions pulmonaires induites par le stress oxydatif
	α -farnésène, β -farnésène farnésol nérolidol	Liaison avec la protéine Mpro. Liaison avec la protéine Nsp15, une endoribonucléase,
Camomille romaine	Farnésol	Les meilleurs scores d'amarrage contre RdRp ont été obtenus pour (E, E)-farnésol
	α -bulnésène, érémanthine, α -farnésène, β -farnésène, farnésol nérolidol, β -sesquiphellandrène, spiroéther	Interaction avec les protéines de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) présentes sur les cellules hôtes. La meilleure liaison avec l'ACE2 humaine a été observée avec ces différents composants.
	Anéthole, cinnamaldéhyde, carvacrol, géraniol, acétate de cinnamyle, α -terpinéol, thymol et pulégone	Meilleur potentiel d'inhibition de la sous unité S1 des protéines S (protéine S1 est connue pour être impliquée dans l'interaction avec les récepteurs ACE2 de l'hôte)

	Cinnamaldéhyde et thymoquinone	Faibles liaisons avec RdRp
	Cinnamaldéhyde	Bloque la fixation du SARS-CoV-2 : étude chez la souris présentant des lésions pulmonaires aigües induites par LPS : le cinnamaldéhyde réduit le rapport poumon humide/sec et l'œdème pulmonaire Inhibe les neutrophiles, macrophages dans le liquide broncho-alvéolaire Diminution des cytokines inflammatoires TNF-a, IL6, IL13 et IL1b
	Eugénol, menthol, carvacrol	Affinités de liaisons avec protéine Mpro, RdRp et les protéines ACE2 humaines
	Carvacrol	Liaison avec protéine Mpro, inhibition de cette protéine et arrêt de la réplication virale Réduction de l'élargissement des alvéoles, réduction du recrutement des macrophages et réduction des cytokines IL1b, IL6 et IL8 et IL7 dans le liquide de lavage bronchoalvéolaire
	Menthol	Réduction des cytokines pro-inflammatoires (IL1, IL23, TNF α) chez les rats traités
	Eugénol	Anti-inflammatoire et protège les lésions aigües induites par LPS Inhibe le recrutement de leucocytes dans les poumons et diminue l'expression des cytokines pro-inflammatoires (IL6 et TNF α)

Les composants empêchant l'entrée du virus dans la cellule hôte via ACE2 :

- Anéthole, cinnamaldéhyde, carvacrol, géraniol, acétate de cinnamyle, terpinéol, thymol et pulégone : se lient à la sous unité S1 de la protéine S présente sur les coronavirus. Cette même protéine S s'attache à ACE2 afin d'entrer dans la cellule hôte.
- disulfure d'allyle, trisulfure d'allyle, disulfure de 1-propényle, trisulfure d'allyle et de méthyle, tétrasulfure de diallyle : se lient à l'ACE2 (protéine à la surface cellulaire)
- α -bulnesène, érémanthine, α -farnésène, β -farnésène, farnésolnérolidol, β - sesquiphellandène, spiroéther : liaison à l'ACE2
- Eugénol, menthol, carvacrol : liaison à l'ACE2

Les composants empêchant l'action de certaines protéines non structurales Nsp:

- Eucalyptol : liaison à la protéine Mpro
- Jansénone : liaison à la protéine Mpro et 3CLpro
- Eugénol, menthol, carvacrol : liaison à la protéine Mpro
- Carvacrol : liaison à la protéine Mpro
- α -farnésène, β -farnésène farnésol, nérolidol : liaison à la protéine Mpro et liaison à Nsp15

Les composants se liant ou empêchant l'action de l'ARN polymérase (RdRp) :

- Cinnamaldéhyde et thymoquinone
- Farnésol
- Eugénol, menthol, carvacrol

Les composants entraînant une réaction immunitaire :

- Cinnamaldéhyde : inhibition des cytokines inflammatoires TNF- α , IL6, IL13 et IL1b et des neutrophiles et macrophages dans le liquide broncho-alvéolaire
- Carvacrol : inhibition des cytokines IL1b, IL6, IL8 et IL7 et du recrutement des macrophages dans le liquide broncho-alvéolaire.
- Menthol : inhibition des cytokines pro-inflammatoires IL1, IL23, TNF- α
- Eugénol : empêche le recrutement des leucocytes dans les poumons et diminue l'expression des cytokines pro-inflammatoires IL6 et TNF- α

3.5.2.1.3 Analyse d'interactions moléculaires avec la protéine Mpro par les composants d'HE d'*Eucalyptus globulus* et de *Corymbia citrodora*, soit : citronellol, α -terpinéol, eucalyptol, limonène, 3-carène, *o*-cymène et α -pinène

D'une part, cette étude (49) montre qu'il existe des interactions entre HE et la protéine Mpro via plusieurs sites :

- L'eucalyptol se fixe à Mpro avec une énergie de liaison de -586 kcalories/mol
- Le citronellol et α -terpinéol forment deux interactions de liaison hydrogène avec GLU166 (AA présent au niveau de la protéine Mpro). Les acides aminés hydrophobes HIS41, MET165, MET49 et PRO52 se sont avérés être des résidus clés qui aident au développement d'interactions hydrophobes avec la majorité des composés.

L'étude d'amarrage moléculaire dans cet article a montré la capacité d'inhibition des composés d'*Eucalyptus* sur la protéine Mpro et a permis de les classer par énergie de liaison : Eucalyptol > α -pinène > α -terpinéol > 3-carène > limonène > *o*-cymène > citronellol.

Par conséquent, les composés volatils agissant contre la COVID-9 peuvent fonctionner comme de puissants inhibiteurs du processus de réplication et de transcription du virus par inhibition de la protéine Mpro.

D'autre part, cette étude s'est intéressée aux interactions entre les CYP450 humaines et les composants présents dans l'HE d'eucalyptus.

Composants	CYP humaines
α -terpinéol	Inhibiteur CYP-2C9
limonène	Inducteur CYP-2D6
α -pinène	
O-cymène	Inhibiteur du CYP-3A4
Eucalyptol	Inhibiteur du CYP-2C9 Inhibiteur du CYP-3A4

Ces interactions peuvent avoir un impact sur l'utilisation d'autres médicaments, principalement métabolisés par les cytochromes vus ci-dessus.

Composant principal de l'HE d'*E. globulus*, l'eucalyptol possède une bonne biodisponibilité, une bonne pénétration de la BHE.

3.5.2.1.4 Étude de l'eucalyptol sur les récepteurs humains impliqués dans la cascade virale de du SARS-CoV-2 (50)

Actuellement, la cible principale du traitement par COVID-19 est la protéase principale (Mpro). Le but de cette étude (50) était d'examiner l'impact de l'eucalyptol (1,8-cinéole) de l'HE d'eucalyptus sur l'infection COVID-19. L'eucalyptol a une affinité de liaison élevée et des énergies de liaison les plus faibles. Les auteurs ont étudié cet eucalyptol (1,8-cinéole) comme inhibiteur de la protéine Mpro. Les groupes hydroxy (-OH), les groupes cétone (= O) et les groupes éther (-O-) d'eucalyptol devraient jouer un rôle dans les interactions avec des résidus d'acides aminés du site actif de la protéine Mpro. Par conséquent, il est suggéré que l'eucalyptol pourrait représenter des potentielles options de traitement contre la COVID-19 en agissant sur la protéine Mpro.

3.5.2.1.5 Étude des effets de différentes huiles essentielles sur le récepteur ACE2 humain (51)

Cette étude (51) a examiné l'effet de certaines HE sur l'activité ACE2 dans les cellules HT-29. Toutes les HE testées ont montré une inhibition significative de l'activité de l'ACE2. Parmi elles, les huiles essentielles de géranium et de citron ont fortement réduit les niveaux d'ACE2

humain dans les cellules HT-29 de 17,68 ng/mL (contrôle) à 1,43 ng/mL et 4,34 ng/mL, respectivement. Les HE de géranium et de citron réduisaient de manière dose-dépendante l'activité de l'ACE2 dans les cellules HT-29.

Pour confirmer cet effet, les auteurs ont examiné les niveaux d'expression protéique de l'ACE2 par immunoblot. Semblable à celui du test ACE2-ELISA, le niveau de protéine ACE2 a été significativement réduit par ces deux HE.

Une analyse qPCR supplémentaire a également confirmé que les HE de géranium et de citron réduisaient significativement les niveaux d'ARNm d'ACE2 et TMPRSS2 dans les cellules HT-29.

L'HE de géranium (2) est composée de : alcools terpéniques (citronnellol, géraniol, linalol), d'esters terpéniques (formiate de citronnellyle, formiate de géranyle) et de cétone (menthone).

L'HE de citron (2) est composée de : terpènes (limonène, terpinène), de sesquiterpènes (bisabolène), d'aldéhydes terpéniques (géraniol) et de coumarines (bergaptène).

3.5.2.1.6 Revue sur les effets de l'eucalyptol et du menthol sur les formes bénignes du COVID-19

- L'eucalyptol (52):

Il a été suggéré (52) que l'eucalyptol peut agir à la fois comme antimicrobien et comme agent antiphlogistique, réduisant ainsi potentiellement la production de médiateurs inflammatoires (TNF- α , IL-6 et IL-8) en induisant des modifications au niveau épigénétique dans les globules blancs. Ce mécanisme d'action possible de l'eucalyptol mérite des recherches plus approfondies car l'IL-6 semble jouer un rôle important dans la physiopathologie des lésions pulmonaires et dans l'apparition du "syndrome de libération de cytokines", qui est associée à de mauvais résultats cliniques chez les patients atteints de la COVID-19. De plus, l'HE d'eucalyptus peut augmenter l'activité ciliaire des cellules épithéliales nasales humaines, renforçant ainsi potentiellement les défenses naturelles des voies respiratoires supérieures.

- Le menthol (52) :

Le menthol, peut interagir avec les thermorécepteurs TRP (thermorécepteur du potentiel de récepteur transitoire), en provoquant une sensation de froid. Cette sensation de froid peut alors diminuer la sensation de douleur. La majorité des effets du menthol sur le système respiratoire a été traditionnellement attribuée à son activité sur les récepteurs du froid.

De plus, le menthol s'est avéré augmenter la fréquence des battements ciliaires des cellules épithéliales nasales humaines, ce qui peut contribuer aux défenses mécaniques contre les micro-

organismes. Il est alors décrit comme un antitussif à faible doses, décongestionnant, et diminue la sensation de dyspnée à forte dose (en diminuant la ventilation).

3.5.2.2 Essais cliniques

3.5.2.2.1 Étude de l'efficacité Advance Ayudh sur le SARS-CoV-2 (53)

La composition Ayudh Advance® (54) est la suivante (g/10mL) : Maïs (0,15), Huile de noix de Coco (0,013), Canne à sucre (0,15), HE d'Origan (0,014), HE de Clou de Girofle (0,005), HE de citronnelle (0,004), HE de cannelle (0,003), Huile de neem (0,015), Huile de graine noire (0,009), HE de menthe verte (0,008), HE de menthe poivrée (0,005), HE d'encens (0,003), HE de citron (0,003), HE eucalyptus (0,003), HE de coriandre (0,003), HE de lavande (0,003), HE de romarin, HE de thym (0,0014), HE arbre à thé (0,003), HE Orange douce (0,003).

Critères d'inclusion	<ul style="list-style-type: none"> - H/F, > 18ans, COVID + (RT-PCR positif dans les 7 jours) - Admission hospitalière/centre de santé - Symptômes légers à modérés
Critères d'exclusion	<ul style="list-style-type: none"> - < 18ans - Femmes enceintes ou ayant l'intention de le devenir dans les 3 prochains mois - Patients allergiques aux médicaments ou à l'un des composants - ATCD neurologique, de maladie psychatrique. - Pathologie cardiaque ou de maladies chroniques (HTA sévère, diabète) entraînant la non-inclusion à l'étude d'après le clinicien - Patient sous ventilation artificielle ou oxygène

60 patients ont participé au protocole (53) et l'ont terminé, avec 30 personnes dans chaque groupe :

- Groupe 1 : 30 personnes traitées par Ayudh Advance ® + traitement classique indien recommandé par le ministère de la santé, soit : utilisation de vitamine C, zinc, paracétamol, lévocétirizine, pantoprazole, ondansétron, azithromycine et cefpodoxime.
- Groupe 2 : 30 patients contrôle (COS) traités selon les protocoles classiques indiens (recommandé par le ministère chargé de la santé) sans Ayudh Advance ®

Les critères physiques qui ont été évalués étaient :

- saturation en oxygène,
- température corporelle,
- sévérité de la toux,
- score d'essoufflement,
- taux de récupération,
- nombre de jours d'hospitalisation.

Sr. Non.	Paramètre	AVANCE AAYUDH		COS	
		Jour 1 (n)	Jour 7 (n)	Jour 1 (n)	Jour 7 (n)
1	% niveau SPO2	98,23 ± 0,13 (30)	97,76 ± 0,18 (25)	97,73 ± 0,14 (30)	98,00 ± 0,15 (22)
2	Température corporelle (°C)	98,04 ± 0,11 (30)	98,11 ± 0,13 (25)	98,41 ± 0,21 (30)	98,00 ± 0,14 (22)
3	Changement du score de toux	1,03 ± 0,033 (30)	0,60 ± 0,12*** (25)	1,00 ± 0,00 (30)	0,60 ± 0,11*** (22)
4	Score d'essoufflement Taux de	0,10 ± 0,06 (30)	0,09 ± 0,06 (23) -1	0,07 ± 0,05 (30)	0,04 ± 0,04 (27) -0,73
5	récupération ^{une}	1,00 ± 0,00 (30)	± 0,00*** (30)	1,00 ± 0,00 (30)	± 0,13*** (26)
6	Nombre de jours d'hospitalisation ^{une}	8,53 ± 0,65 (30)		7,9 ± 0,60 (30)	

Toutes les valeurs sont en moyenne ± SEM, n = nombre de patients dans chaque groupe.

* p < 0,05, ** p < 0,001, *** p < 0,0001 par rapport à deux bras de traitement ainsi qu'à l'intérieur du bras (Jour 1 Vs Jour 7) en utilisant une ANOVA à sens unique suivie du test post hoc de Tukey.

^{une} Dans ce cas, une observation jusqu'à 14 jours a été envisagée.

Tableau 4: Résultats cliniques à J1 et J7 du traitement (53)

Les critères biologiques mesurés sont :

- valeur du seuil de cycle (valeur CT) qui a été déterminée pour le gène E et le gène RDRP lors du test RT-PCR,
- taux de ferritine sérique,
- taux de protéine C-Réactive,
- apport neutrophiles/lymphocytes (NLR).

Sr. Non.	Paramètre	AVANCE AAYUDH		COS	
		Jour 1 (n)	Jour 7 (n)	Jour 1 (n)	Jour 7 (n)
	Effet sur la valeur CT du gène E	24,19 ± 1,123 (26)	31,22 ± 1,45* (09)	26,26 ± 1,35 (19)	31,75 ± 1,38 (04)
	Effet sur la valeur CT du gène RDRP	24,88 ± 1,20 (26)	31,22 ± 1,45* (09)	27,55 ± 1,40 (20)	32,25 ± 1,03 (04)
	Effet sur le niveau de ferritine sérique (ng/ml)	158,2 ± 59,69 (28)	103,2 ± 22,76 (25)	146,6 ± 23,49 (23)	118,8 ± 25,27 (14)
	Effet sur le niveau de CRP (mg/L)	10,1 ± 3,60 (22)	7,49 ± 3,07 (22)	15,4 ± 6,00 (25)	8,10 ± 5,95 (14)
	Effet sur le rapport NLR	3,00 ± 0,40 (28)	2,70 ± 0,45 (21)	2,51 ± 0,52 (20)	2,61 ± 0,53 (16)

Toutes les valeurs sont en moyenne ± SEM, n = nombre de patients dans chaque groupe.

* p < 0,05 par rapport au bras de traitement ainsi qu'à l'intérieur du bras (Jour 1 Vs Jour 7) en utilisant une ANOVA à sens unique suivie du test post hoc de Tukey.

Tableau 5: Résultats biochimiques des deux groupes d'étude à J1 et J7 du traitement (53)

Conclusion :

- Une différence statistiquement significative (c'est à-dire $p < 0,0001$) a été observée dans la gravité de la toux et dans le taux de récupération au sein des groupes.
- Le taux de récupération était de 100% dans le groupe de traitement « Ayudh advance » après 14 jours alors qu'il n'était que de 84,61 % pour le groupe contrôle (COS) seul. Le pourcentage d'amélioration par le traitement Aayudh Advance était supérieur de 15,38% à celui du groupe COS.
- Une différence de la valeur du CT a été observée entre le traitement Aayudh Advance à J1 versus à J7. Mais il n'y a pas de différence significative entre le groupe test et le groupe contrôle.

3.5.2.2.2 Effet thérapeutique de l'HE de *Thymus vulgaris L.* sur des patients atteints de COVID-19 (55)

Étude randomisée (55) comprenant 83 patients.,

- Groupe test : 40 patients ont été traités à l'HE de thym vulgaire dans un sirop
- Groupe contrôle : 43 patients se sont retrouvés dans le groupe témoin sans HE mais avec un sirop placebo

Chaque groupe, reçoit 5ml de sirop trois fois par jours pendant 7 jours (soit 5mL de sirop contenant du thym, soit 5mL de sirop placebo)

Les critères d'observation: fièvre, toux, dyspnée, vertiges, douleurs musculaires, maux de tête, maux de gorge, anorexie, faiblesse, léthargie, douleurs thoraciques, diarrhées, vomissements, expectorations, fatigue.

	Précieux	Contrôler N (%)	Intervention N (%)	Valeur p
Gorge irritée	Oui	14 (32,6%)	23 (57,5 %)	0,022
	Non	29 (67,4 %)	17 (42,5%)	
Expectorations	Oui	15 (34,9%)	18 (45 %)	0,347
	Non	28 (65,1%)	22 (55%)	
Anorexie	Oui	27 (62,8 %)	26 (65%)	0,834
	Non	16 (37,2 %)	14 (35%)	
Faiblesse et léthargie	Oui	34 (79,1%)	29 (72,5%)	0,484
	Non	9 (20,9%)	11 (27,5%)	
Fatigue	Oui	31 (72,1%)	35 (87,5%)	0,082
	Non	12 (27,9%)	5 (12,5%)	
Douleur à la paroi thoracique	Oui	26 (60,5 %)	26 (65%)	0,670
	Non	17 (39,5 %)	14 (35%)	
La diarrhée	Oui	7 (16,3%)	10 (25 %)	0,325
	Non	36 (83,7 %)	30 (75%)	
Vomir	Oui	16 (37,2 %)	20 (50 %)	0,334
	Non	27 (62,8 %)	20 (50 %)	

Tableau 6: Distribution des différents symptômes dans les deux groupes d'étude avant et après intervention (55)

Précieux		Contrôler N (%)	Intervention N (%)	Valeur p	OU (95%)	Ajusté Valeur p
Fièvre	Oui	8 (18,6 %)	1 (2,5%)	0,066	0,08 (0,01-0,8)	<0,027
	Non	35 (81,4%)	39 (97,5 %)			
Toux	Oui	29 (67,4 %)	2 (5%)	0,941	0,03 (0,005-0,13)	<0,001
	Non	14 (32,6%)	38 (95 %)			
Coriza	Oui	7 (16,3%)	3 (7,5%)	0,845	0,5 (0,12-2,3)	0,391
	Non	35 (83,7%)	37 (92,5%)			
Dyspnée	Oui	29 (67,4 %)	4 (10 %)	0,018	0,04 (0,01-0,16)	<0,001
	Non	14 (32,6%)	36 (90%)			
Vertiges	Oui	18 (41,9%)	5 (12,5%)	0,713	0,14 (0,04-0,47)	<0,003
	Non	25 (58,1%)	35 (87,5%)			
Douleurs musculaires	Oui	33 (76,7%)	3 (7,5%)	0,214	0,02(0,005-0,1)	<0,001
	Non	10 (23,3 %)	37 (92,5%)			

Tableau 7: Distribution des différents symptômes dans les deux groupes d'étude avant et après intervention (55)

Résultats : Le taux d'amélioration du groupe recevant du Thym était significativement plus élevé que celui du groupe témoin. Concernant les symptômes de fièvre, un seul sujet a eu de la fièvre après avoir consommé du thym.

En d'autres termes, le symptôme de fièvre dans le groupe d'intervention s'est amélioré par rapport au groupe témoin avec $P < 0,027$.

Aussi, 38 patients (95%) présentant de la toux ($P < 0,001$), 36 patients (90 %) avec dyspnée ($P < 0,001$), 35 patients (87,5%) avec des vertiges ($P < 0,003$), 37 patients (92,5%) souffrant de douleurs musculaires ($P < 0,001$), 34 patients (85%) souffrant de maux de tête ($P < 0,001$), 40 patients (100 %) souffrant de maux de gorge ($P < 0,001$), 28 patients (72 %) souffrant d'anorexie

($P < 0,001$), 23 patients (57,5%) avec faiblesse et léthargie ($P < 0,001$), 38 patients (95%) avec fatigue ($P < 0,001$) et 39 patients (97,5 %) souffrant de douleurs thoraciques ($P < 0,001$) ont eu une amélioration dans le groupe thym.

- Des taux biologiques ont été mesurés : lymphocytes, neutrophiles, globules blancs, calcium, créatinine, azote uréique, LDH, créatinine.

De valeur	Contrôler	Intervention	
	Médiane (IQR)	Médiane (IQR)	Valeur p
calcium	13,30 (6,65)	9,50 (3,38)	<0,004
Cr	0,90 (0,3)	0,90 (0,3)	0,480
calcium	8 (1,15)	8,80 (1,5)	0,034
LDH	464,5 (294,75)	486 (538)	0,626
GB	6,15 (2,25)	5,65 (3,33)	0,380
RBC	4,55 (1,15)	4,6 (1)	0,483
Plt	209,5 (154,75)	182 (125)	0,455
Lym	20 (21,75)	37,4 (13,1)	<0,000
Neu	65,25 (30)	51,7 (20,6)	<0,001
N/A	140 (4)	140 (5)	0,572
K	4 (0,73)	4 (0,9)	0,377
mg	2,6 (0,27)	2,5 (0,5)	0,060

Tableau 8: Résultats des mesures biologiques à J7 après administration du traitement dans les deux groupes d'étude (55)

Résultats des tests des patients dans les groupes témoins et recevant du thym après une semaine :

- Le taux d'azote uréique sanguin a diminué significativement dans le groupe recevant du thym par rapport au groupe témoin ($P < 0,004$)
- Le calcium a augmenté de manière significative ($P < 0,034$).
- Le nombre de lymphocytes a augmenté de manière significative
- Les neutrophiles ont diminué ($P < 0,001$).

Cette étude a également montré l'effet de l'HE de thym vulgaire sur les douleurs musculaires, les douleurs de la paroi thoracique et les maux de tête. Le thym stimule le système immunitaire et augmente le nombre de lymphocytes.

Il est à noter qu'une autre étude (56) a examiné les effets analgésiques de trois espèces de thym marocain. Les résultats de cette étude ont montré une inhibition significative du thym en réponse à la douleur.

L'effet analgésique du thym peut être du à une diminution des facteurs inflammatoires de l'IL1- β et de l'IL-8, une diminution du Ca²⁺ extracellulaire et une augmentation de la fréquence de battements ciliaires de l'épithélium des voies respiratoires.

3.5.2.2.3 Synthèse des études cliniques

ETUDES CLINIQUES		
ÉTUDES	METHODE	RESULTATS
Étude de l'efficacité Advance Ayudh sur le SARS-CoV-2	60 patients, Groupe 1 : 30 personnes traitées par Ayudh Advance + traitement classique indien Groupe 2 : 30 patients contrôle (COS) traités selon les protocoles classiques indiens	-taux de récupération 100% dans le groupe de traitement « Ayudh advance » après 14 jours vs 84,61 % pour le groupe contrôle. Amélioration par Aayudh Advance > 15,38% par rapport au groupe témoin. -valeur du CT : pas de différence entre les deux groupes.
Effet thérapeutique de l'HE de Thym vulgaire sur des patients atteints de COVID-19	83 patients , Groupe test : 40 patients ont été traités à l'HE de thym Groupe contrôle : 43 patients ont été traités par sirop placebo	Fièvre, douleurs thoraciques, maux de tête et douleurs musculaires améliorés par rapport au groupe témoin

3.5.2.3 Rééducation olfactive par les HE des patients présentant une anosmie en post-infection COVID-19

Des symptômes du COVID-19 sont l'anosmie et l'agueusie. Ces symptômes peuvent subsister pendant plusieurs semaines ou mois et peuvent handicaper le quotidien des patients. En effet, cela peut engendrer certaines formes d'anorexies et une perte d'appétit. (57)

Pour régler ce problème, certaines rééducations sont mises en places dans plusieurs centres de France afin de réveiller les papilles des personnes et leur olfaction.

La particularité des HE, c'est qu'elles ont une odeur très prononcée, dû au fait que ce sont des huiles très concentrées. La HAS (58) préconise pour la rééducation olfactive de s'octroyer des HE de citron, lavande et rose, qui ont des odeurs particulières, connues et fortes.

Deux études ont traité l'impact des HE sur l'amélioration de l'olfaction, via le score TDI. Elles justifient aussi l'avis de la HAS quant à la préconisation de l'utilisation des HE dans la rééducation olfactive :

3.5.2.3.1 Etude de l'impact des HE sur l'amélioration de l'olfaction de patients présentant une dysfonction olfactive (59)

Cette étude prospective (59) de 119 patients présentant une dysfonction olfactive post-infectieuse (URTI) et post-traumatique a été ainsi réalisée.

- Groupe 1 : Post-infectieux, avec 49 patients vs Groupe témoin de 32 patients
- Groupe 2 : Post-traumatique, avec 23 patients vs Groupe témoin de 15 patients

Méthode : Entraînement olfactif 2 fois par jour sur une période de 16 semaines, les deux groupes ont été comparés à deux autres groupes témoins sans entraînement olfactif (avec 32 patients dans l'un et 15 patients dans l'autre).

Les composants utilisés étaient : alcool éthylique de phényle (HE de Rose) ; eucalyptol (HE Eucalyptus), citronellal (HE citron) et eugénol (HE de giroflier).

Les patients atteints d'une maladie sinusale, neurologique ou idiopathique ont été exclus.

Les tests olfactifs ont été réalisés à l'aide de la batterie de tests Sniffin'Sticks (TDI : seuil, discrimination, identification) au moment du diagnostic, puis 8 et 16 semaines plus tard.

Un score TDI < 16,5 correspond à une anosmie fonctionnelle, un score compris entre 16,5 et 30,5 définit des valeurs hyposmiques et un score > 30,5 correspond à des valeurs normosmiques.

L'amélioration de la fonction olfactive a été établie avec un score TDI évoluant de +6.

Résultats : Les résultats sont représentés par la figure ci-dessous :

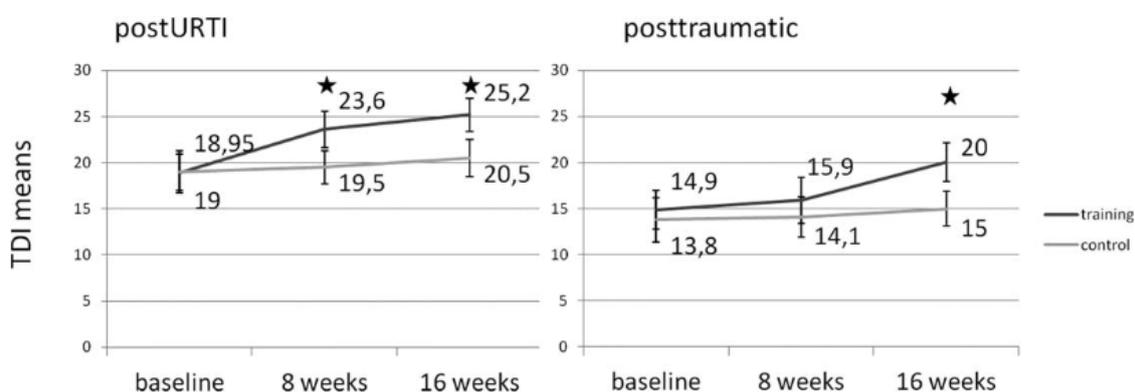


Figure 16: Comparaison des TDI entre les deux groupes post-URTI versus post-traumatique à 8 semaines et 16 semaines du traitement (59)

Au bout de 16 semaines, le groupe d'entraînement post-URTI présentait le pourcentage le plus élevé de patients présentant des améliorations (67,8 %), suivi du groupe d'entraînement post-

traumatique (33,2 %) et du groupe témoin URTI (33 %). L'amélioration la plus faible a été observée dans le groupe contrôle post-traumatique (13,3%).

La comparaison des moyennes de TDI a montré que les patients en formation dans le groupe post-URTI avaient des résultats significativement plus élevés que les témoins dans les deux rendez-vous de suivi.

Ce n'était pas le cas dans le groupe post-traumatique, où les résultats de la formation des patients n'étaient significativement meilleurs qu'au deuxième rendez-vous de suivi.

3.5.2.3.2 Etude sur l'effet de l'entraînement olfactif par les HE chez les patients présentant une perte olfactive (61)

Cette étude prospective (61) de 56 patients présentant une dysfonction olfactive post-infectieuse (post URTI), post-traumatique ou idiopathique a été réalisée.

Groupe 1 : 40 patients qui ont reçu un entraînement olfactif

Groupe 2 : 16 patients n'ont pas reçu d'entraînement olfactif

Méthode : Entraînement olfactif sur une période de 12 semaines, en s'exposant deux fois par jour à 4 odeurs intenses.

Les composants utilisés étaient : alcool éthylique de phényle (HE de Rose) ; eucalyptol (HE Eucalyptus), citronellal (HE citron) et eugénol (HE de giroflier).

Les patients atteints d'une maladie sinusale ou nasale aiguë, ou une normosmie étaient exclus.

Les tests olfactifs ont été réalisés à l'aide de la batterie de tests Sniffin'Sticks (TDI : seuil, discrimination, identification des odeurs) sur 12 semaines.

Un score TDI < 16,5 correspond à une anosmie fonctionnelle, un score compris entre 16,5 et 30,5 définit des valeurs hyposmiques et un score > 30,5 correspond à des valeurs normosmiques.

Résultats :

- Groupe 1 : 10/36 patients (28%) ont présenté une amélioration de plus de 6 points du score TDI. La moyenne du score TDI de ce groupe est de 10,3 points plus élevé qu'avant entraînement. La cause a été examinée, et sur les 10 cas : 5 cas de post-URTI, 2 cas de post-traumatique et une perte idiopathique dans 3 cas.
- Groupe 2 : 1/16 patients (8%) a présenté une amélioration de plus de 6 points du score TDI.

Les résultats de la présente étude indiquent que l'exposition structurée à court terme aux odeurs peut augmenter la sensibilité olfactive.

3.5.2.3.3 Synthèse des études cliniques sur l'amélioration de l'olfaction par les HE

ETUDES CLINIQUES			
	ECHANTILLON	METHODE	RESULTATS
1	119 patients : -Groupe 1 : post-URTI 49 patients vs témoin de 32 patients -Groupe 2 : Post-traumatique 23 patients vs témoin de 15 patients	Entraînement olfactif 2 fois par jour pendant 16 semaines, avec : HE de Rose, Eucalyptus, citron et de giroflier Evaluation de l'odorat par le test TDI à J0, 8 semaines et 16 semaines après l'inclusion.	Le groupe Post-URTI a présenté une meilleure amélioration de l'olfaction que son groupe témoin ainsi que le groupe post-traumatique aux deux rendez-vous de suivi (8 et 16 semaines)
2	56 patients présentant une DO: -Groupe 1 : 40 patients qui ont reçu un entraînement olfactif -Groupe 2 : 16 patients n'ont pas reçu d'entraînement olfactif	Entraînement olfactif sur une période de 12 semaines, en s'exposant 2 fois par jour à 4 odeurs intenses: HE de rose, d'Eucalyptus, de citron et de giroflier Evaluation de l'odorat par le test TDI.	Groupe 1 : 10/36 patients ont présenté une amélioration de TDI de 10,3 points. Sur les 10 cas : 5 cas de post-URTI, 2 cas de post-traumatique et une perte idiopathique dans 3 cas. Groupe 2 : 1/16 patients a présenté une amélioration de TDI de plus de 6 points.

3.5.3 La Rhinosinusite

3.5.3.1 Étude *in vitro*

3.5.3.1.1 Étude du 1,8-cinéole sur des cellules de la muqueuse nasale présentant une rhinosinusite (62)

Dans la présente étude (62), le 1,8-cinéole a été combiné au poly IC.

Le poly IC est l'acide polyinosinique-polycytidylique. Il est structurellement similaire à l'ARN double brin, présent dans certains virus. Il est utilisé comme immunostimulant, et est connu pour simuler les infections virales. Il est connu pour interagir avec le TLR3 (récepteur de type Toll 3) exprimé au niveau endosomal de certaines cellules.

La protéine IRF3 présente une séquence d'exportation nucléaire, un domaine de liaison à l'ADN cellulaire, un domaine d'association à IRF et plusieurs sites de régulation par phosphorylation. Elle est présente dans le cytoplasme sous une forme inactive qui, par phosphorylation, forme un complexe avec la protéine CREBBP. Ce complexe migre ensuite dans le noyau et active la transcription des interférons α et β , ainsi que d'autres gènes induits par les interférons.

Cette étude démontre que le 1,8-cinéole potentialise l'activité, induite par le poly IC, du facteur de régulation de l'interféron 3 (IRF3), tout en réduisant simultanément le facteur nucléaire pro-

inflammatoire NFκB dans les lignées cellulaires humaines, dans les cellules souches de cornets inférieurs (ITSC) et *ex vivo* dans les cellules de la muqueuse nasale humaine cultivées.

Le co-traitement des lignées cellulaires avec poly(IC) et 1,8-cinéole a entraîné une augmentation significative de l'activité du gène rapporteur IRF3 par rapport au polyIC seul, tandis que l'activité NFκB a été réduite.

En conséquence, le traitement au 1,8-cinéole et au polyIC a conduit à une translocation nucléaire accrue de l'IRF3 dans les ITSC et dans les cellules *ex vivo*.

La translocation nucléaire de l'IRF3 était significativement augmentée aussi dans les ITSC et les cultures traitées à la fois avec des lipopolysaccharides (LPS) ainsi que du 1,8-cinéole par rapport aux cellules traitées au LPS seul (Le LPS imite une infection bactérienne).

Ces résultats suggèrent fortement que le 1,8-cinéole potentialise l'activité antivirale de l'IRF3 en plus de son effet inhibiteur sur la signalisation pro-inflammatoire NFκB, et peut ainsi élargir son champ d'application.

3.5.3.2 Études cliniques

3.5.3.2.1 Étude clinique randomisée de l'effet du 1,8-cinéole sur la rhinosinusite aigüe (63)

Cette étude prospective (63), est randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo sur 152 patients présentant une rhinosinusite aigüe non purulente.

- Groupe 1 : 76 patients ont reçu 2 capsules de 100 mg de 1,8 cinéole 3 fois par jours pendant 7 jours
- Groupe 2 : 76 patients ont reçu 2 capsules de placebo 3 fois par jours pendant 7 jours

Symptom	Placebo (n = 75)			Cineole (n = 75)			P Value*
	Baseline	4 Days	7 Days	Baseline	4 Days	7 Days	
Headache on bending	2.4 ± 0.6	1.4 ± 0.9	0.7 ± 0.8	2.6 ± 0.6	0.9 ± 0.9	0.2 ± 0.5	<.0001
Frontal headache	1.6 ± 0.6	1.1 ± 0.8	0.5 ± 0.7	1.8 ± 0.5	0.7 ± 0.8	0.3 ± 0.6	.0002
Sensitivity of pressure points of trigeminal nerve	1.2 ± 0.5	0.9 ± 0.5	0.6 ± 0.6	1.3 ± 0.6	0.2 ± 0.4	0.1 ± 0.3	<.0001
Impairment of condition	1.8 ± 0.6	1.3 ± 0.7	0.8 ± 0.8	1.9 ± 0.6	1.0 ± 0.7	0.4 ± 0.6	.0010
Nasal obstruction	2.1 ± 0.6	1.6 ± 0.7	1.4 ± 0.7	2.0 ± 0.7	0.8 ± 0.5	0.4 ± 0.5	<.0001
Rhinological secretion	2.2 ± 0.7	2.0 ± 0.6	1.5 ± 0.7	2.0 ± 0.8	1.2 ± 0.5	0.7 ± 0.6	<.0001
Secretion quantity	2.2 ± 0.8	2.0 ± 0.7	1.6 ± 0.7	2.0 ± 0.7	1.2 ± 0.6	0.7 ± 0.6	<.0001
Secretion viscosity	2.2 ± 0.8	2.0 ± 0.7	2.0 ± 0.9	2.1 ± 0.8	1.1 ± 0.6	0.5 ± 0.7	<.0001

Values are means ± SD. Higher scores on the symptoms-sum-score indicate more disease activity.

Scores: 0, nothing; 1, slight; 2, moderate; 3, strong or severe.

*P values are for the comparison of the changes in scores from baseline to day 7 between the two groups.

Tableau 9: Distribution des différents symptômes à J1, J4 et J7 dans les deux groupes d'étude (63)

En comparant les deux groupes de traitement, tous les symptômes se sont améliorés en présence de 1,8-cinéole (à 4 jours et à 7 jours) : céphalées, sensibilités aux différents points de pression, obstruction nasale, sécrétions nasales, quantités de sécrétions nasales, viscosité des sécrétions.

Process	Placebo (n = 75)		Cineole (n = 75)		P Value*
	Baseline	7 Days	Baseline	7 Days	
Bronchitis (no. of patients)	58	45	54	20	.0036
Pharyngitis (no. of patients)	43	14	33	4	.8747
Tracheitis (no. of patients)	43	16	38	4	.4169
Conjunctivitis (no. of patients)	19	6	20	1	.8539
C-reactive protein (mg/L)	7.9 (\pm 6.4)	6.3 (\pm 5.4)	8.9 (\pm 6.5)	5.2 (\pm 1.2)	.0327

*P values are for the comparison of the changes from baseline to day 7 between the two groups.
Values are means \pm SD.

Tableau 10: Processus d'inflammation entre les deux groupes après 7 jours d'observation (63)

D'après ce tableau, nous pouvons voir que l'amélioration de l'état général du patient est flagrante : moins de trachéites, de bronchites, de pharyngites ont été recensées par rapport au groupe contrôle.

En conclusion, le traitement par 1,8-cinéole est bénéfique pour le patient lorsqu'il présente une rhinosinusite aigüe avant toute prise d'anti-inflammatoire ou d'antibiotiques.

3.5.4 Activité antivirale par aérosol, exemple de l'Arbre à thé (TTO) et de l'HE d'Eucalyptus (EUO) (64)

Il a été constaté que les deux aérosols d'HE testées possèdent une forte action antivirale et sont capables d'inactiver des virus modèles avec une efficacité de plus de 95% dans les 5 à 15 minutes suivant l'exposition. L'utilisation de désinfectants naturels comme le TTO et l'EUO sous forme d'aérosol ainsi qu'en phase vapeur semble très prometteuse pour le développement ultérieur de procédures et de technologies d'inactivation de virus pour les applications de qualité de l'air.

Méthode : Des aérosols d'HE (EUO et TTO) ont été générés par un nébuliseur. Le durée de fonctionnement de l'aérosol était de: 2, 5, 10, 15 et 30 secondes. Les concentrations d'HE étaient respectivement de 16,7, 41,7, 83,3, 125 et 250 mg/L d'air dans la chambre.

Des aérosols ont été générés pour dispatcher les virus de la grippe à une concentration de 5 x 10⁶ PFU/ml. Le nébuliseur fonctionnait à un débit de 6 L/min pendant 2 minutes dans la chambre.

Le mélange des deux aérosols a été réalisé dans une chambre en forme de toroïde rotatif à une vitesse d'environ 7 tr/min .

- 1) La chambre est pré chargée avec un aérosol viral pendant 2 minutes.
- 2) 3 minutes plus tard, l'échantillon de virus non traité a été pris.

- 3) Ensuite, l'aérosol d'HE a été introduit dans la chambre aux différentes concentrations décrites.
- 4) L'échantillonnage a été effectué à des périodes de 5, 15, 30 et 60 minutes après la nébulisation de l'HE.

Résultats : Les valeurs de survie virale relative ont été calculées en comparant la concentration du contrôle (absence d'HE) avec l'aérosol contenant l'HE et le virus. Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Survie relative (%)						
Temps d'exposition (min)	Temps (s) de chargement d'huile					
	EUO	2	5	dix	15	30
5		85,56	31,18	3,78	0,67	BDL
15		64,94	16,14	0,72	BDL	BDL
30		61,48	9,20	BDL	BDL	BDL
60		58,90	3,10	BDL	BDL	BDL
TTO		2	5	dix	15	30
5		35,22	12,78	1,10	0,10	BDL
15		9,54	2,62	0,39	BDL	BDL
30		5,49	1,05	BDL	BDL	BDL
60		3,07	0,65	BDL	BDL	BDL

Tableau 11: Survie relative du virus de la grippe-A en suspension exposé à EUO et TTO à différentes concentrations et temps d'exposition (64)

- **EUO** : A la plus faible concentration d'HE (colonne « 2 »), la survie virale relative a diminué de 86% à 59% pendant 1 heure d'exposition à EUO. Pour des concentrations d'HE plus élevées, un temps d'exposition plus court (autres colonnes) permettait une inactivation virale efficace. Enfin, la nébulisation d'EUO pendant 15 secondes (colonne « 15 ») a assuré une inactivation virale > 99% même pour l'intervalle de temps d'exposition de 5 secondes. A une concentration plus élevée d'HE (30 secondes), aucun virus vivant n'a été observé (BDL).
- **TTO** : A la plus faible concentration d'HE (colonne « 2 »), la survie virale relative a diminué de 35% à 3% pendant 1 heure d'exposition à TTO. Pour des concentrations d'HE plus élevées, un temps d'exposition plus court (autres colonnes) permettait une inactivation virale efficace.

Enfin, la nébulisation de TTO pendant 15 secondes (colonne « 15 »), aucun virus vivant n'a été observé à partir de 15 minutes d'exposition. À une concentration plus élevée d'HE (30 secondes), aucun virus vivant n'a été observé (BDL).

Conclusion : Utilisées par aérosolthérapie, l'HE d'Eucalyptus et d'Arbre à thé semblent très efficaces pour lutter contre le virus de la grippe présent dans l'air ambiant.

3.6 Efficacité des huiles essentielles sur d'autres pathologies respiratoires non virales : l'Asthme, la Bronchite et la BPCO (65)

Nous nous focalisons sur ces pathologies dans le but de savoir si il serait intéressant d'utiliser les HE lorsqu'un patient présente une altération de la fonction respiratoire. En effet, un des symptômes de la COVID-19, est l'altération de la fonction respiratoire.

Nous pouvons donc faire un parallèle entre l'Asthme, la BPCO et la Bronchite ainsi que la COVID-19 bien que ces pathologies ne soient pas liées à un virus (BPCO et Asthme).

L'utilisation de corticoïdes est recommandée lors d'une infection par COVID-19. Il en est de même pour ces 3 autres pathologies.

3.6.1.1 Étude clinique randomisée en double aveugle : 1,8-cinéole versus placebo chez les patients souffrant d'asthme corticodépendant (66)

Le but de cette étude (66) est d'évaluer l'effet anti-inflammatoire du 1,8-cinéole en le comparant à la prednisolone chez les patients souffrant d'asthme sévère.

Cet essai comprenant 32 patients atteints d'asthme bronchique corticodépendant, est randomisé, en double aveugle contrôlé par placebo.

Après avoir déterminé la dose efficace de stéroïdes oraux au cours d'une phase initiale de 2 mois, les sujets ont été répartis au hasard dans les deux groupes :

- Groupe 1 : 16 patients recevant une capsule de 200 mg de 1,8-cinéole pendant 12 semaines.
- Groupe 2 : 16 patients recevant une capsule de placebo pendant 12 semaines.

Les glucocorticoïdes oraux ont été réduits par palier de 2,5 mg toutes les 3 semaines.

Le critère d'évaluation principal de cette étude était d'établir la capacité de diminuer les glucocorticoïdes oraux au profit du 1,8-cinéole dans l'asthme sévère.

Résultats : Réduction de la dose quotidienne de prednisolone de 36 % avec le traitement actif (moyenne : 3,75 mg) vs une diminution de seulement 7 % (moyenne : 0,91 mg) dans le groupe placebo ont été tolérés.

- Groupe 1 : 12/16 patients ayant reçu du 1,8-cinéole ont obtenu une réduction des stéroïdes oraux.
- Groupe 2 : 4/16 patients ayant reçu le placebo ont obtenu une réduction des stéroïdes oraux.

Le traitement systémique à long terme avec 1,8-cinéole a un effet d'économie de stéroïdes significatif dans l'asthme cortico-dépendant. Il s'agit de la première preuve suggérant une activité anti-inflammatoire du monoterpène 1,8-cinéole dans l'asthme et une nouvelle justification de son utilisation comme agent mucolytique dans les maladies des voies respiratoires supérieures et inférieures.

3.6.1.2 Étude multicentrique en double aveugle : 1,8-cinéole versus placebo chez les patients présentant un asthme bien contrôlé (67)

Dans le cadre d'une étude multicentrique (67) en double aveugle, contrôlée contre placebo, 247 patients atteints d'asthme bien contrôlé (VEMS 82%) ont été sélectionnés au hasard selon les directives de cette étude.

- Groupe 1 : 124 patients reçoivent 200 mg de 1,8-cinéole trois fois par jour en traitement concomitant durant 6 mois.
- Groupe 2 placebo : 123 patients reçoivent 200 mg de placebo 3 fois par jour en traitement concomitant durant 6 mois.

Les critères d'évaluation d'efficacité sont : amélioration de la fonction pulmonaire, de la qualité de vie et diminution des symptômes de l'asthme.

À la fin de la période de traitement de 6 mois, il a été noté que le Groupe 1 (traité au 1,8-cinéole) présentait des améliorations significativement plus importantes des critères de test multiples que les patients du groupe placebo ($p = 0,0027$).

Une amélioration statistiquement significative a été relevée sur ces critères :

- Expiration forcée du volume 1 seconde, $p = 0,0398$,
- Symptômes de l'asthme, $p = 0,0325$,
- Qualité de vie de l'asthme (AQLQ), $p = 0,0475$.

3.6.1.3 Étude randomisée en double aveugle dans le cadre d'une bronchite aiguë : 1,8-cinéole versus placebo (68)

Cette étude randomisée (68) en double aveugle comprend 242 patients présentant une bronchite aiguë (toux persistant plus de 5 jours).

- Groupe 1 : 121 patients reçoivent quotidiennement une gélule contenant 200 mg de 1,8-cinéole 3 fois par jour.
- Groupe 2 : 121 patients reçoivent une gélule placebo 3 fois par jour

Toutes les gélules, contenant soit la substance active, soit le placebo, étaient identiques sur le plan organoleptique et scellées dans des bandes alvéolées. Tous les patients ont été examinés au début de l'étude, ainsi que dans les 4 et 10 jours suivants.

Le critère de jugement principal était : le « Bronchitis-Sum-Score », composé de :

- Intensité de la dyspnée ;
- Quantité de sécrétions,
- Fréquence des quintes de toux ;
- Douleur thoracique pendant la toux;
- Râles selon auscultation;
- Altération de la fonction pulmonaire.

Après 4 jours de traitement, la diminution moyenne était de 3,55 points de score dans le groupe 1,8-cinéole et de 2,91 points de score dans le groupe placebo.

La différence entre les deux groupes de traitement était statistiquement significative après 4 jours ($p = 0,0383$).

En raison de l'amélioration des symptômes après sept à dix jours sans aucun médicament, la différence entre les deux groupes de traitement s'est avérée distinctive, mais non statistiquement significative lors de la 3^e visite de contrôle après 10 jours.

À ce stade, la différence a été calculée à 6,82 ou 6,52.

Les comparaisons d'autres paramètres uniques du Bronchitis-Sum-Score n'ont généralement pas réussi à montrer une différence statistiquement significative entre les deux groupes de traitement, à l'exception de la fréquence des quintes de toux.

3.6.1.4 Étude des effets du 1,8-cinéole sur la BPCO (68)

Échantillonnage de 242 personnes, fumeuses ou ex-fumeurs (> 10 paquets-années)

- Groupe 1 : 100 mg de 1,8-cinéole 3 fois par jour (sous forme de gélule)
- Groupe 2 : Placebo, 2 gélules trois fois par jour

La médication de base consistait en BALA, corticostéroïdes inhalés (appelés CSI), anticholinergiques et théophylline.

Résultats : Dans le groupe traité par 1,8-cinéole (68), le nombre d'exacerbations était significativement réduit de 38,5 %, tout comme la gravité et la durée. Le VEMS a également augmenté de 78 mL.

Les résultats de cette première étude contrôlée dans la BPCO apportent de nouvelles preuves de l'efficacité thérapeutique du traitement au 1,8-cinéole pour contrôler les exacerbations de la BPCO par rapport aux thérapies combinées par inhalation avec BALA /CSI.

Selon la directive allemande (69) pour les soins de BPCO, l'utilisation de l'eucalyptol est recommandée pour son action expectorante en complément d'autres traitements mucolytiques. Mais il a aussi une action anti-inflammatoire.

3.6.1.5 Effet anti-inflammatoire du 1,8-cinéole (70) :

En effet celui-ci, est un bon immuno-modulateur (70) des cytokines TH1/TH2 ; inhibiteur de plusieurs cytokines pro-inflammatoires (IL6, TNF1, IL8, IL1b).

Cette activité (71) dose dépendante du 1,8-cinéole, est même de 100% vis à vis de l'inhibition de IL-6. Cette diminution de cytokines permet donc d'empêcher à la fois l'inflammation mais aussi l'hypersécrétion bronchique et l'exacerbation de l'asthme (voir schéma ci-dessous)

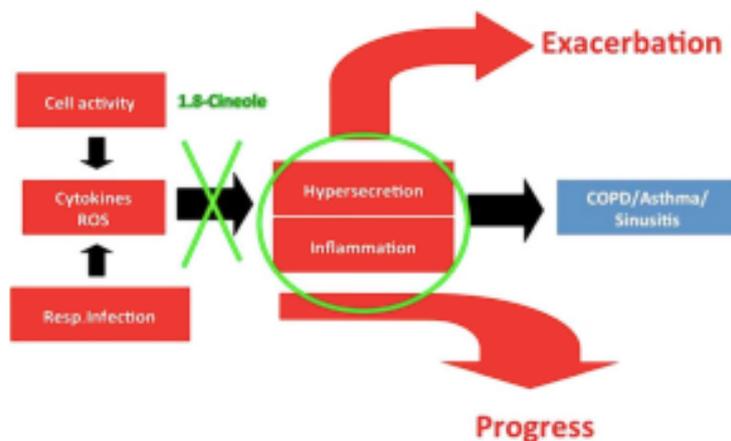


Figure 17: Mode d'action du 1,8-cinéole sur l'asthme et la sinusite (70)

3.6.1.6 Synthèse des études cliniques portant sur ces pathologies

ASTHME			
	ECHANTILLON	METHODE	RESULTATS
1	32 patients d'asthme bronchique cortico-dépendant -Groupe 1 : 16 patients traités par HE - Groupe 2 : 16 patients témoins	-Groupe 1 reçoit 200 mg de 1,8-cinéole pendant 12 semaines -Groupe 2 : capsule de placebo pendant 12 semaines Les 2 groupes ont diminué leurs corticoïdes oraux de 2,5mg toutes les 2 semaines	-Groupe 1 réduction de la dose quotidienne de prednisolone de 36 % (moyenne : 3,75 mg) : 12/16 patients ont diminué leur prise de corticoïdes oraux. -Groupe 2 : réduction de 7 % (moyenne : 0,91 mg) : 4/16 patients ont diminué leur prise de corticoïdes oraux.
2	247 patients présentant un asthme bien contrôlé : -Groupe 1 : 124 patients traités par HE Groupe 2 placebo : 123 patients témoins	-Groupe 1 : 200 mg de 1,8-cinéole 3 fois par jour pendant 6 mois -Groupe 2 : placebo 3 fois par jour pendant 6 mois + leur traitement concomitant	Une amélioration statistiquement significative a été relevée pour les patients du Groupe 1 par rapport au témoin : -VEMS, -Symptômes de l'asthme -Qualité de vie de l'asthme
BPCO			
	ECHANTILLON	METHODE	RESULTATS
	242 patients présentant une BPCO, fumeurs ou ex-fumeurs : -Groupe 1 : 121 patients traités par HE -Groupe 2 : 121 patients témoins	-Groupe 1 : 100 mg de 1,8-cinéole 3 fois par jour -Groupe 2 : placebo 3 fois par jour + leur traitement concomitant: BALA, CSI, anticholinergiques et théophylline	-Groupe 1 : nombre d'exacerbations significativement réduit de 38,5 %, tout comme la gravité et la durée. Le VEMS a également augmenté de 78 mL.

4 CONCLUSION

Ces différentes études nous ont montré que les HE pouvaient avoir de nombreux effets antiviraux. Cette voie de traitement par HE reste prometteuse et est encourageante afin de traiter les pathologies virales hivernales.

A ce jour, seuls les traitements à base de cortisone, de paracétamol, de collutoires, de spray nasal aux corticoïdes ainsi que des antitussifs sont prescrits.

Les HE de par leurs effets immunomodulants, anti-inflammatoires, eubiotiques (respectueuses de la flore intestinale), mucolytiques et antiviraux, restent des supports intéressants pour traiter de nombreuses pathologies hivernales.

Parmi les 3 huiles essentielles décrites précédemment, à savoir : l'HE de Ravintsara, d'Arbre à thé et de Niaouli, utilisées pour leurs propriétés antivirales, seule l'HE d'Arbre à thé possède des études scientifiques sur son effet antiviral.

L'HE de Ravintsara, connue pour ses propriétés antivirales, n'a pas été décrite dans des études scientifiques à ce jour même si elle est recommandée dans de nombreux ouvrages sur les huiles essentielles.

4.1 La grippe

Les traitements restent symptomatiques et les seuls traitements antiviraux sur le marché présentent de nombreuses résistances.

Au vu des nombreuses études décrites, qu'elles soient de criblage et *in vitro*, l'HE d'Arbre à thé reste celle à utiliser lors d'une affection grippale.

En effet, c'est la seule HE qui présente le plus d'études scientifiques: 3 décrites en études *in vitro*.

Malheureusement, aucune étude scientifique *in vivo* ou clinique n'a été décrite pour cette HE.

Les 2 études *in vivo* que nous avons décrites sur l'HE d'herbe de Schizonepetae et l'HE de *Zataria multiflora*, sont les seules que nous avons trouvées sur le site PubMed.

Ces HE pouvant difficilement être trouvées dans le commerce et n'étant pas commercialisées en pharmacie, il est difficile d'en faire un conseil officinal.

4.2 La COVID

Depuis 2020, plusieurs études sur les potentiels effets d'huiles essentielles ont vu le jour.

4.2.1 Effet antiviral

Au total :

- 6 études *in vitro*, dont 3 études de criblage : montrent l'effet de certaines HE sur l'inhibition du cycle viral : de par leur interaction avec certains récepteurs présents sur les surfaces cellulaires, sur certaines enzymes clefs de la réplication de l'ARN viral et sur leur assemblage pour former de nouveaux virus au sein de la cellule.
- 2 études cliniques ont été recensées.
 - o 1 étude concernait un mélange indien « Ayudh Advance ® » qui a une composition très complexe et qui ne permet pas de spécifier quelle HE et ni quel composant serait efficace sur le SARS-CoV-2.
 - o 1 autre étude concernait l'HE de Thym vulgaire. Cette étude randomisée en double aveugle est très intéressante car fiable d'un point de vue statistique. Cependant, le chémotype du Thym Vulgaire n'était pas mentionné alors qu'il existe plusieurs types de thym avec des compositions vraiment différentes. Cette étude semble donc difficilement reproductible.

Au vue des différentes études, le composé pouvant être le plus efficace lors d'une affection à la COVID-19, est l'eucalyptol (ou 1,8-cinéole). En effet, il est ressorti de ces études de façon majoritaire (4/6 études *in vitro*).

L'eucalyptol possède des propriétés immunomodulantes et anti-inflammatoires qui peuvent être très intéressantes dans le traitement de la COVID-19.

3 autres études cliniques ont été détaillées concernant le traitement par 1,8-cinéole dans l'asthme et la BPCO : il en est ressorti que ce composant avait des effets bénéfiques sur ces pathologies :

- Diminution de la prise de corticoïdes oraux
- Une amélioration du VEMS,
- Amélioration des symptômes de l'asthme
- Amélioration de la qualité de vie de l'asthmatique
- Diminution du nombre d'exacerbations pour le patient souffrant d'une BPCO.

Nous pouvons donc concevoir une utilisation d'HE à base d'1,8-cinéole dès lors que l'infection à la COVID-19 présente des symptômes légers (toux, rhume, maux de tête...).

Il est encourageant de voir que différentes études de criblage ont révélé que l'utilisation de 1,8-cinéole avait de réels effets sur : l'internalisation du virus par son ancrage à la cellule hôte mais aussi sur ses effets intra-cytoplasmiques ; mais aussi sur l'asthme et la BPCO qui sont 2 pathologies entraînant aussi des altérations de la fonction respiratoire.

4.2.2 Amélioration de la fonction olfactive

3 études cliniques ont montré l'intérêt de l'utilisation des HE lors d'une dysfonction olfactive. Nous pouvons donc recommander aux patients présentant une anosmie lors d'une infection par COVID-19, d'utiliser, à raison de 2 fois par jour les HE de rose, lavande, clou de girofle et citron afin de réaliser un entraînement olfactif dans le but de retrouver l'odorat.

4.3 La rhinosinusite

N'ayant pas beaucoup d'études, nous recommanderons seulement l'utilisation d'HE d'eucalyptus pour les rhino-sinusites non purulentes ; bien qu'il serait nécessaire d'approfondir les recherches pour trouver d'autres pistes de traitement par les HE.

12. pharmacies.fr LM des. Les otites - Le Moniteur des Pharmacies n° 3122 du 02/04/2016 - Revues - Le Moniteur des pharmacies.fr [Internet]. Le Moniteur des pharmacie.fr. [cité 21 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-3122/les-otites.html>
13. Davoust N. Otologie, cours 6ème année de pharmacie. 2018.
14. Le Moniteur des pharmacies. Les médicaments contre le rhume. 24 févr 2018;(3213):7.
15. Davoust N. La Toux - Cours 6ème année de pharmacie. 2018.
16. Davoust N. La Laryngite et les maux de gorge - Cours 6ème année de pharmacie. 2018.
17. pharmacies.fr LM des. Stopper les rhinopharyngites - Le Moniteur des Pharmacies n° 2746 du 04/10/2008 - Revues - Le Moniteur des pharmacies.fr [Internet]. Le Moniteur des pharmacie.fr. [cité 12 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-2746/stopper-les-rhinopharyngites.html>
18. LES SINUSITES - Le Moniteur des Pharmacies n° 3026 du 05/04/2014 - Revues - Le Moniteur des pharmacies.fr [Internet]. [cité 12 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-3026/les-sinusites>
19. Bousarghin L, Jolivet-Gougeon A, Michelet C, Trichet L, Polard E, Donnio PY. La grippe et le virus grippal - Partie 1 - Module vaccination. 2018.
20. Le virus de la grippe et son cycle — Site des ressources d'ACCES pour enseigner les Sciences de la Vie et de la Terre [Internet]. [cité 11 janv 2022]. Disponible sur: <http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/immunité-et-vaccination/ressources-logicielles/nouveau-programme-immunologie-2012/limmunité-adaptative/ressources-immunité-adaptative-a-mediation-cellulaire/le-virus-de-la-grippe-et-son-cycle>
21. Coronavirus et Covid-19 [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 19 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/coronavirus-sars-cov-et-mers-cov>
22. Zhou H, Fang Y, Xu T, Ni W-J, Shen A-Z, Meng X-M. Potential therapeutic targets and promising drugs for combating SARS-CoV-2. Br J Pharmacol. 2020;177(14):3147-61.
23. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: An Overview of Their Replication and Pathogenesis. Coronaviruses. 12 févr 2015;1282:1-23.
24. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. The Lancet. 28 mars

2020;395(10229):1033-4.

25. Abou Baker DH, Amarowicz R, Kandeil A, Ali MA, Ibrahim EA. Antiviral activity of *Lavandula angustifolia* L. and *Salvia officinalis* L. essential oils against avian influenza H5N1 virus. *J Agric Food Res.* 1 juin 2021;4:100135.

26. Horváth G, Ács K. Essential oils in the treatment of respiratory tract diseases highlighting their role in bacterial infections and their anti-inflammatory action: a review. *Flavour Fragr J.* sept 2015;30(5):331-41.

27. Mansard M, Laurain-Mattar D, Couic-Marinier F. Huile essentielle de Ravintsara. *Actual Pharm.* avr 2019;58(585):57-9.

28. Yang Z, Wu N, Fu Y, Yang G, Wang W, Zu Y, et al. Anti-infectious bronchitis virus (IBV) activity of 1,8-cineole: effect on nucleocapsid (N) protein. *J Biomol Struct Dyn.* déc 2010;28(3):323-30.

29. Jassim S a. A, Naji MA. Novel antiviral agents: a medicinal plant perspective. *J Appl Microbiol.* 2003;95(3):412-27.

30. Laurain-Mattar D, Couic-Marinier F. Huile essentielle d'Arbre à thé ou de Tea tree. *Actual Pharm.* 1 févr 2019;58(583):59-61.

31. Laurain-Mattar D, Couic-Marinier F. Huile essentielle de Niaouli. *Actual Pharm.* juin 2019;58(587):59-61.

32. Akram M, Tahir IM, Shah SMA, Mahmood Z, Altaf A, Ahmad K, et al. Antiviral potential of medicinal plants against HIV, HSV, influenza, hepatitis, and coxsackievirus: A systematic review. *Phytother Res.* 2018;32(5):811-22.

33. Guard - DESCRIPTION DU PRODUIT.pdf [Internet]. [cité 17 mai 2021]. Disponible sur: <https://media.doterra.com/ca-otg/fr/pips/on-guard-oil.pdf>

34. Protective essential oil attenuates influenza virus infection: An in vitro study in MDCK cells | BMC Complementary Medicine and Therapies | Full Text [Internet]. [cité 25 févr 2020]. Disponible sur: <https://bmccomplementmedtherapies.biomedcentral.com/articles/10.1186/1472-6882-10-69>

35. Garozzo A, Timpanaro R, Stivala A, Bisignano G, Castro A. Activity of *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil on Influenza virus A/PR/8: study on the mechanism of action. *Antiviral Res.* janv 2011;89(1):83-8.

36. Li X, Duan S, Chu C, Xu J, Zeng G, Lam AK-Y, et al. *Melaleuca alternifolia* Concentrate Inhibits in Vitro Entry of Influenza Virus into Host Cells. *Molecules.* août 2013;18(8):9550-66.

37. Garozzo A, Timpanaro R, Bisignano B, Furneri PM, Bisignano G, Castro A. In vitro antiviral activity of *Melaleuca alternifolia* essential oil. *Lett Appl Microbiol*. 2009;49(6):806-8.
38. Mao X, Gu S, Sang H, Ye Y, Li J, Teng Y, et al. Essential Oil-Rich Chinese Formula Luofushan-Baicao Oil Inhibits the Infection of Influenza A Virus through the Regulation of NF- κ B P65 and IRF3 Activation. *Evid-Based Complement Altern Med ECAM*. 30 août 2021;2021:5547424.
39. Pasdaran A, Pasdaran A, Sheikhi D. Volatile oils: Potential agents for the treatment of respiratory infections. *Microbiol Respir Syst Infect*. 2016;237-61.
40. Pourghanbari G, Nili H, Moattari A, Mohammadi A, Iraj A. Antiviral activity of the oseltamivir and *Melissa officinalis* L. essential oil against avian influenza A virus (H9N2). *VirusDisease*. 1 juin 2016;27(2):170-8.
41. 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.
42. He T, Tang Q, Zeng N, Gou L, Liu J-W, Yang J, et al. [Study on effect and mechanism of volatile oil of *Schizonepetae herba* and its essential components against influenza virus]. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi Zhongguo Zhongyao Zazhi China J Chin Mater Medica*. juin 2013;38(11):1772-7.
43. Tseliou M, Pirintsos SA, Lionis C, Castanas E, Sourvinos G. Antiviral effect of an essential oil combination derived from three aromatic plants (*Coridothymus capitatus* (L.) Rechb. f., *Origanum dictamnus* L. and *Salvia fruticosa* Mill.) against viruses causing infections of the upper respiratory tract. *J Herb Med*. sept 2019;17-18:100288.
44. Shayeganmehr A, Vafsi Marandi M, Karimi V, Barin A, Ghalyanchilangeroudi A. *Zataria multiflora* essential oil reduces replication rate of avian influenza virus (H9N2 subtype) in challenged broiler chicks. *Br Poult Sci*. 4 juill 2018;59(4):389-95.
45. Cermelli C, Fabio A, Fabio G, Quaglio P. Effect of Eucalyptus Essential Oil on Respiratory Bacteria and Viruses. *Curr Microbiol*. 1 janv 2008;56(1):89-92.
46. Saei-Dehkordi SS, Tajik H, Moradi M, Khalighi-Sigaroodi F. Chemical composition of essential oils in *Zataria multiflora* Boiss. from different parts of Iran and their radical scavenging and antimicrobial activity. *Food Chem Toxicol*. 1 juin 2010;48(6):1562-7.
47. Asif M, Saleem M, Saadullah M, Yaseen HS, Al Zarzour R. COVID-19 and therapy with essential oils having antiviral, anti-inflammatory, and immunomodulatory properties.

Inflammopharmacology. 14 août 2020;1-9.

48. Loizzo MR, Saab AM, Tundis R, Statti GA, Menichini F, Lampronti I, et al. Phytochemical Analysis and in vitro Antiviral Activities of the Essential Oils of Seven Lebanon Species. *Chem Biodivers.* mars 2008;5(3):461-70.

49. Panikar S, Shoba G, Arun M, Sahayarayan JJ, Usha Raja Nanthini A, Chinnathambi A, et al. Essential oils as an effective alternative for the treatment of COVID-19: Molecular interaction analysis of protease (Mpro) with pharmacokinetics and toxicological properties. *J Infect Public Health.* mai 2021;14(5):601-10.

50. Sharma AD, Kaur I. Eucalyptol (1,8 cineole) from Eucalyptus Essential Oil a Potential Inhibitor of COVID 19 Corona Virus Infection by Molecular Docking Studies. 31 mars 2020 [cité 4 mai 2021]; Disponible sur: <https://www.preprints.org/manuscript/202003.0455/v1>

51. Senthil Kumar KJ, Gokila Vani M, Wang C-S, Chen C-C, Chen Y-C, Lu L-P, et al. Geranium and Lemon Essential Oils and Their Active Compounds Downregulate Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2), a SARS-CoV-2 Spike Receptor-Binding Domain, in Epithelial Cells. *Plants.* 19 juin 2020;9(6):770.

52. Valussi M, Antonelli M, Donelli D, Firenzuoli F. Appropriate use of essential oils and their components in the management of upper respiratory tract symptoms in patients with COVID-19. *J Herb Med.* 1 août 2021;28:100451.

53. Dutt J, Ganatra B, Suthar N, Malek M, Shukla B, Shukla K, et al. A randomized and comparative study to assess safety and efficacy of supplemental treatment of a herbal formulation - Aayudh Advance comprising essential oils in patients with corona virus 2019 (COVID-19). *Contemp Clin Trials Commun.* 1 juin 2021;22:100755.

54. Distacart. Aayudh Advance - Ingredients, Composition, Properties, Health Benefits, Usage, Tips [Internet]. Distacart. [cité 19 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.distacart.com/blogs/learn/aayudh-advance-ingredients-composition-properties-health-benefits-usage-tips>

55. Therapeutic effect of thyme (*Thymus vulgaris*) essential oil on patients with covid19: a randomized clinical trial | Cochrane Library [Internet]. [cité 19 juill 2021]. Disponible sur: <http://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02210252/full?highlightAbstract=19%7Ccovid%7Coil%7Cessenti%7Cessential>

56. Elhabazi K, Ouacherif A, Laroubi A, Aboufatima R, Abbad A, Benharref A, et al. Analgesic activity of three thyme species, *Thymus satureioides*, *Thymus maroccanus* and *Thymus leptobotrys*. *Afr J Microbiol Res.* 1 nov 2008;2:262-7.

57. Gori A, Leone F, Loffredo L, Cinicola BL, Brindisi G, De Castro G, et al. COVID-19-Related Anosmia: The Olfactory Pathway Hypothesis and Early Intervention. *Front Neurol.* 2020;11:956.
58. Jessica L. Les troubles du goût et de l'odorat au cours des symptômes prolongés de la Covid-19. 2021;5.
59. Use of olfactory training in post-traumatic and postinfectious olfactory dysfunction - Konstantinidis - 2013 - *The Laryngoscope* - Wiley Online Library [Internet]. [cité 24 août 2021]. Disponible sur: <https://onlinelibrary-wiley-com.passerelle.univ-rennes1.fr/doi/10.1002/lary.24390>
60. Konstantinidis I, Tsakiropoulou E, Bekiaridou P, Kazantzidou C, Constantinidis J. Use of olfactory training in post-traumatic and postinfectious olfactory dysfunction. *The Laryngoscope.* 2013;123(12):E85-90.
61. Hummel T, Rissom K, Reden J, Hähner A, Weidenbecher M, Hüttenbrink K-B. Effects of olfactory training in patients with olfactory loss. *The Laryngoscope.* mars 2009;119(3):496-9.
62. Müller J, Greiner JFW, Zeuner M, Brotzmann V, Schäfermann J, Wieters F, et al. 1,8-Cineole potentiates IRF3-mediated antiviral response in human stem cells and in an ex vivo model of rhinosinusitis. *Clin Sci.* 29 juin 2016;130(15):1339-52.
63. Kehrl W, Sonnemann U, Dethlefsen U. Therapy for Acute Nonpurulent Rhinosinusitis With Cineole: Results of a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *The Laryngoscope.* 2004;114(4):738-42.
64. Usachev EV, Pyankov OV, Usacheva OV, Agranovski IE. Antiviral activity of tea tree and eucalyptus oil aerosol and vapour. *J Aerosol Sci.* 1 mai 2013;59:22-30.
65. Juergens UR, Dethlefsen U, Steinkamp G, Gillissen A, Repges R, Vetter H. Anti-inflammatory activity of 1.8-cineol (eucalyptol) in bronchial asthma: a double-blind placebo-controlled trial. *Respir Med.* 1 mars 2003;97(3):250-6.
66. Juergens UR, Dethlefsen U, Steinkamp G, Gillissen A, Repges R, Vetter H. Anti-inflammatory activity of 1.8-cineol (eucalyptol) in bronchial asthma: a double-blind placebo-controlled trial. *Respir Med.* mars 2003;97(3):250-6.
67. Worth H, Dethlefsen U. Patients with asthma benefit from concomitant therapy with cineole: a placebo-controlled, double-blind trial. *J Asthma Off J Assoc Care Asthma.* oct 2012;49(8):849-53.
68. Fischer J, Dethlefsen U. Efficacy of cineole in patients suffering from acute bronchitis:

a placebo-controlled double-blind trial. *Cough Lond Engl*. 21 nov 2013;9:25.

69. Vogelmeier C, Buhl R, Burghuber O, Criée C-P, Ewig S, Godnic-Cvar J, et al. Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD). *Pneumologie*. avr 2018;72(4):253-308.

70. Juergens UR, Stöber M, Vetter H. Inhibition of cytokine production and arachidonic acid metabolism by eucalyptol (1,8-cineole) in human blood monocytes in vitro. *Eur J Med Res*. 17 nov 1998;3(11):508-10.

71. Lisa Joy Juergens, Kurt Racké, Izabella Tuleta, Meinolf Stoeber, Uwe R. Juergens. Anti-inflammatory effects of 1,8-cineole (eucalyptol) improve glucocorticoid effects in vitro: a novel approach of steroid-sparing add-on therapy for COPD and asthma? *Synergy*. 2017;

ZINBERG, Juliette

- Intérêts des huiles essentielles dans les pathologies respiratoires d'origine virale : état des lieux en 2021

103 feuilles, 17 Figures, 11 Tableaux, 30cm.

- Thèse : Pharmacie ; Rennes 1 ; 2021 ; N° .

En tant que pharmacien d'officine, la demande croissante en huiles essentielles nous oblige à actualiser nos connaissances et à nous former pour apporter notre expertise scientifique à une clientèle qui souvent s'inscrit dans une tendance globale de recherche d'alternatives dites « naturelles ».

Il est courant de voir référencées certaines huiles essentielles se définissant comme curatives à l'égard de certaines pathologies virales comme le rhume, la toux ou la grippe. Mais il n'est pas facile de savoir si la présence de ces huiles essentielles est légitime.

Je vais m'attacher dans cette thèse à définir le terme « huile essentielles » par sa composition, son histoire, sa législation. Puis, je présenterai ensuite les pathologies ORL virales telles que l'angine, l'otite, la grippe ainsi que la COVID-19.

Enfin j'analyserai les études récentes concernant les huiles essentielles et leurs activités sur les virus impliqués dans les pathologies respiratoires virales.

Rubrique de classement : Aromathérapie

Mots-clés : aromathérapie, huiles essentielles, virus, grippe, covid-19, sinusite

Mots-clés anglais MeSH : essential oil, viruses, influenza virus, covid-19, sinusitis

Président : Madame LOHEZIC-LE DEVEHAT Françoise

JURY : Assesseurs : Madame TOMASI Sophie

Madame DELAN Pauline