

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année (2020)

N° (21)

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par BOYE Agnès

07/08/1992

ERMONT (095)

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 23 juin 2020

LES HUILES ESSENTIELLES PHOTSENSIBILISANTES
--

JURY

Président : Pr.Cécile ENGUEHARD-GUEIFFIER, Professeur, Faculté de Pharmacie-TOURS

Membres :Mme Gaëlle GLEVAREC, Maître de Conférences, Faculté de Pharmacie-TOURS

Mme Marion WEBER, Docteur en pharmacie, pharmacien d'officine

Mme Elodie MOLLAT, Docteur en pharmacie, pharmacien d'officine

ANNEE : 2021 - 2022

Directrice : Pr Véronique MAUPOIL

Directeur Adjoint : M. Hervé MARCHAIS

Assesseurs : Pr Daniel ANTIER, M. Matthieu JUSTE, Pr Karine MAHEO, Mme Audrey OUDIN
ENSEIGNANTS

12 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE- IMMUNOLOGIE- BIOEPIDEMIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE CHIMIE ORGANIQUE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	

7 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAUDEAU	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistiques & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE- IMMUNOLOGIE- BIOEPIDEMIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE
THIBAUT	Gilles	MICROBIOLOGIE- IMMUNOLOGIE- BIOEPIDEMIOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

ALLARD-VANNIER AUBREY	Emilie Nicolas	PHARMACIE GALENIQUE BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BAKRI	Françoise	HYGIENE SANTE PUBLIQUE & TOXICOLOGIE
BESSON BIRER-WILLIAMS	Pierre Caroline	PHYSIOLOGIE BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
BORDY BOUVIN-PLY	Romain Mélanie	PHARMACOLOGIE MICROBIOLOGIE- IMMUNOLOGIE- BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE- IMMUNOLOGIE- BIOEPIDEMIOLOGIE
BREDELOUX DAVID DEBIERRE-GROCKIEGO	Pierre Stéphanie Françoise	PHARMACOLOGIE PHARMACIE GALENIQUE IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
DELAYE DENEVAULT DOUZIECH-EYROLLES	Pierre-Olivier Caroline Laurence	CHIMIE THERAPEUTIQUE CHIMIE THERAPEUTIQUE AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
JUSTE	Matthieu	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
LAJOIE	Laurie	MICROBIOLOGIE- IMMUNOLOGIE- BIOEPIDEMIOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MARCHAIS MAVEL OMBETTA-GOKA OUDIN	Hervé Sylvie Jean-Edouard Audrey	PHARMACIE GALENIQUE CHIMIE THERAPEUTIQUE CHIMIE ORGANIQUE BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN PRIE SOUCE	Côme Gildas Martin	PHARMACOLOGIE CHIMIE ORGANIQUE CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE

2	VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistiques & Épidémiologie
	ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT- FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
RESPAUD	Renaud	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE

2 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

FOUCAULT MARLET	Amélie Julien	HEMATOLOGIE MICROBIOLOGIE- IMMUNOLOGIE- BIOEPIDEMIOLOGIE
--------------------	------------------	---

1 ATER (Attaché Temporaire d’Enseignement et de Recherche)

HILALI	Soukaïna	PHARMACOGNOS IE
--------	----------	--------------------

1 PRAG

WALTERS- GALOPIN	Susan	ANGLAIS
---------------------	-------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE

UNIVERSITÉ FRANÇOIS RABELAIS
TOURS

U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES
“PHILIPPE MAUPAS”

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.*

Date : 23 juin 2020

BOYE Agnès

*Le Doyen de la Faculté
Professeur Véronique Maupoil*

Remerciements

A Madame Gaëlle GLEVAREC, Maître de conférences en biologie cellulaire et biochimie végétale

Pour avoir accepté de diriger cette thèse. Je vous remercie de votre aide précieuse et de vos conseils. Merci de m'avoir accordé votre temps malgré un emploi du temps chargé du aux circonstances.

A Madame Cécile Enguehard-Gueiffier, Professeur de pharmacognosie,

Pour m'avoir fait l'honneur de présider cette thèse, d'avoir pris le temps de vous intéresser à mon travail. Merci infiniment.

A Madame Marion WEBER, Docteur en pharmacie,

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury malgré les préparatifs de ton mariage.

A Madame Elodie MOLLAT, Docteur en pharmacie,

Merci à toi aussi de faire partie mon jury et de ton soutien tout au long de mes études.

A ma famille,

Merci d'avoir été là tout au long de mes études pour me soutenir même dans mes moments de doute. Merci Maman d'avoir toujours su me remonter le moral et de gérer mon stress dans les moments difficiles. Merci grand frère de toujours réussir à me faire rire et sourire. Papa, même si tu n'es plus là, je sais que tu aurais été très fier de moi.

A Elisabeth,

Merci infiniment de m'avoir aidé dans la rédaction et la relecture de ma thèse. Sans toi il m'aurait été difficile de la terminer.

A Patricia et Karima,

Merci d'avoir été là pour partager mes angoisses et mes névroses. Patricia, on a enfin réussi à venir à bout de cette thèse ^^ Karima, bravo à toi de nous avoir supporté et de continuer à le faire.

A tous mes amis,

Merci d'avoir toujours été là.

SOMMAIRE

1 Table des matières

1. Les huiles essentielles- Généralités	16
1.1 Histoire de la naissance de l'aromathérapie	16
1.1.1 Naissance de l'aromathérapie	16
1.1.1 Développement de l'aromathérapie en France	16
1.2 Définitions	17
1.3 Qualité d'une Huile essentielle.....	19
• L'identité de la plante	19
Une plante doit être parfaitement identifiée. La norme iso 3218 :1976 et son amendement en 2014 en donne la définition par une dénomination binomiale. Le nom des huiles essentielles est ainsi nommé en français et en latin.....	19
• La partie de la plante utilisée	19
• La culture de la plante et les types de culture	20
• La récolte des plantes	20
1.4 Modes d'obtention.....	21
1.4.1 La distillation à la vapeur d'eau ou entraînement à la vapeur	21
1.4.2 La distillation sèche.....	22
1.4.3 Expression à froid (ou mécanique).....	22
1.4.4 Les autres procédés d'extraction	23
1.5 Commerce des huiles essentielles	23
1.5.1 Commerce mondial des huiles essentielles	24
1.5.2 Le marché des huiles essentielles selon le secteur :	26
1.5.3 Le marché des huiles essentielles en aromathérapie en France	28
1.5.4 La culture en France et sa concurrence dans le monde	29
1.6 Réglementation.....	31
1.6.1 Les huiles essentielles dans la pharmacie.....	31
1.6.2 Les huiles essentielles dans les compléments alimentaires	34
1.6.3 Les huiles essentielles dans les cosmétiques	35
1.6.4 AFNOR	37
1.6.5 IFRA	37
1.6.6 Les huiles essentielles en tant que produits chimiques.....	38
1.6.7 CIHEF (Comités Interprofessionnels des Huiles Essentielles Françaises).....	39
1.6.8 EFEO (European Federation of Essential Oils).....	41
1.7 Labels	41

1.7.1	Norme iso 16128	41
1.7.2	COSMOS(49).....	43
1.7.3	Label AB(52).....	45
1.7.4	Label ECOCERT.....	46
1.7.5	Mention HEBBD (Huile Essentielle Botaniquement et Biochimiquement Définie) et mention HECT (Huiles Essentielles Chémotypées)	46
2	La photosensibilisation et effet sur la peau	50
2.1	Physiologie et effets de la peau	50
2.1.1	Généralités	50
2.1.2	L'épiderme	51
	• La couche cornée	53
2.1.3	Le derme	57
2.1.4	La jonction dermo-épidermique	57
2.1.5	L'hypoderme	58
2.1.6	Les fonctions de la peau	58
2.1.7	Les glandes annexes de la peau (.....	60
2.2	Le soleil	63
2.2.1	Les rayons du soleil	63
2.3	Effets du soleil sur la peau.....	64
2.3.1	Réactions photochimiques	64
2.3.2	Les effets du soleil sur les chromophores normaux de la peau	65
2.3.3	Les effets biologiques du soleil sur l'organisme	69
2.3.4	Vieillessement cutané = Helioderme	71
2.3.5	Photocarcinogénèse	72
2.3.6	Protection de la peau	73
2.4	Généralités sur les photodermatoses	74
2.4.1	Photosensibilisation de la peau.....	76
2.4.2	La phototoxicité	77
2.4.3	La photoallergie	79
2.4.4	Les principaux agents photosensibilisants.....	80
2.4.5	Diagnostic et prise en charge d'une photodermatose :	82
3	Les huiles essentielles photosensibilisantes	86
3.1	Introduction	86
3.2	Biosynthèse des furocoumarines	87
3.2.1	Biosynthèse des coumarines	87
3.2.2	Présentations des principaux furocoumarines	87

3.2.3	Point sur la PUVAthérapie	92
3.2.4	Huiles essentielles contenant des furocoumarines.....	92
ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT		128

ABBREVIATIONS

Label AB : label Agriculture Biologique

ACTH : Adreno CorticoTropic Hormone

AFNOR : Associations Française de la Normalisation

AINS : Anti Inflammatoire Non Stéroïdien

ANSES : Agence Nationale de sécurité sanitaire, de l'alimentation, de l'environnement et du travail

ANSM : Agence National de Sécurité du Médicament

AOC : Agriculture d'Origine Contrôlée

CIHEF : Comités Interprofessionnels des Huiles Essentielles Françaises

COSMOS : Cosmetic Organic Standard

ECHA : European Chemicals Agency

EFEO : European Federation of Essential Oils

DEM : Dose Erythémateuse Minimale

DMAPP : diméthylallylpyrophosphate

DGCCFR : Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes.

EFEO : European Federation of Essential Oils

ERO : espèces réactives à l'oxygène

HEBBD : Huile Essentielle Botaniquement et Biochimiquement Définie

HECT : Huiles Essentielles Chémotypées

IFRA : International Fragrance Association (Association Internationale de Parfum)

OGM : Organisme Génétiquement Modifié

PPAM : Plantes à parfums aromatiques et médicales

PKC : Protéine kinase C

QRA : Quantitative Risk Assessment

MSH : melanocyte stimulating hormone (hormone melanotrope)

REACH : Registration Evaluation and Authorisation of Chemicals

UV : Ultra-Violet

8-MOP : 8 méthoxypsoralène ou xanthotoxine

FIGURES

FIGURE 1 : *Schéma d'une hydrodistillation*

FIGURE 2 : *Production mondiale des 10 plus importantes huiles essentielles en 2015 en kilotonnes*

FIGURE 3 : *Répartition des principales huiles essentielles dans les 6 premières régions exportateurs (en % de valeur)*

FIGURE 4 : *Répartition des principales huiles essentielles dans les 6 premiers pays exportateurs en Europe (en % de valeur)*

FIGURE 5 : *l'huile jeunesse immortelle divine®.*

FIGURE 6 : *Canaux de distribution des huiles essentielles au grand public en 2015 en France*

FIGURE 7 : *Les essentielles sources de renseignement sur les huiles*

FIGURE 8 : *Surface de production (en Ha) des PPAM par département en France métropolitaine en 2018*

FIGURE 9 : *Citronellol*

FIGURE 10: *Principales certifications demandées dans le monde.*

FIGURE 11 : *Part du bio dans les huiles essentielles unitaires*

FIGURE 12 : *Les 3 principales couches de la peau*

FIGURE 13 : *Schéma représentant les 5 couches de l'épiderme*

FIGURE 14 : *Du mélanocyte au kératinocyte. La mélanine est transportée par les mélanosomes vers les kératinocytes.*

FIGURE 15 : *Synthèse de l'eumélanines et de la phaéomélanines*

FIGURE 16 : *Synthèse de la vitamine D(1)*

FIGURE 17 : *Pénétration des rayons solaires*

FIGURE 18 : *Equilibre photostationnaire des deux stereo-isomères de l'acide urocanique*

FIGURE 19 : *Mécanismes impliqués dans la régulation directe de la mélanogénèse par les ultraviolets*

FIGURE 20 : *Principale voie de la mélanogénèse induite par les UV*

FIGURE 21 : *Dermites des prés*

FIGURE 22 : *Coumarine ou 1,2-benzopyrone*

FIGURE 23: *6,7 furocoumarines*

FIGURE 24 : 7,8 furocoumarines ou furocoumarines angulaires

FIGURE 25 : synthèse des furocoumarines à partir de l'ombelliférone

FIGURE 26 : Photocycloadditions possibles du psoralène sur une base thymine. (A) Photoaddition monovalente sur les carbones 2' et 3' du psoralène. (B) Photoaddition bivalente sur les carbones 3, 4 et 2', 3' du psoralène. (C) Photoaddition monovalente sur les carbones 3 et 4 du psoralène

FIGURE 27 Photocycloaddition croisée entre une furocoumarine et deux thymines au sein de la double hélice d'ADN

FIGURE 28 : Schéma résumant les différentes réactions entre les furocoumarines et les acides gras insaturés après exposition aux UV.

FIGURE 28 : Photocycloaddition croisée entre une furocoumarine et deux thymines au sein de la double hélice d'ADN.

FIGURE 29 Mécanisme théorique de l'activation de la protéine kinase C par l'adduit xanthotoxine-acide gras déclenchant la mélanogénèse

FIGURE 30 : Inflorescence en ombelle des Apiacées

FIGURE 31 : angélique (*Angelica archangelica*)

FIGURE 32 : principales furocoumarines de l'huile essentielle d'angélique

FIGURE 33: Céleri (*Apium graveolens*)

FIGURE 34 Cas d'une photodermatose dû à une ingestion de bouillon de céleri la veille d'une exposition au UV.

FIGURE 35 : Fenouil (*Foeniculum vulgare var dulce*)

FIGURE 36: Inflorescence de panais (*Pastinaca sativa*)

FIGURE 37 : Khella (*Ammi visnaga*)

FIGURE 38: Livèche (*Levisticum officinalis*)

FIGURE 39 : Bergamote (*Citrus bergamia*)

FIGURE 40 : Réaction de photosensibilisation du visage avec des marques rouges. La patiente tient l'huile essentielle de bergamote qu'elle utilise.

FIGURE 41 : patiente présentant des lésions rouges, douloureuses après contact avec l'huile essentielle de bergamote

FIGURE 42 : Citron vert (*Citrus limon*)

FIGURE 43: Pamplemousse (*Citrus paradissi*)

FIGURE 44 : Rue odorante (*Ruta graveolens*)

FIGURE 45: Limetier (*Citrus aurantifolia*)

FIGURE 46 : Combava (*citrus hystrix*)

TABLEAUX

TABLEAU I : *Les différents phototypes*

TABLEAU II : *Classification des photodermatoses*

TABLEAU III : *Les plantes photosensibilisantes*

TABLEAU IV : *Les différences entre la phototoxicité et la photallergie*

Les huiles essentielles photosensibilisantes.

Introduction

L'aromathérapie est un domaine en plein développement. En 2018, le marché de la beauté et de la santé naturelle s'élevait à 3 milliards d'euros d'après les données de la DGCCRF. Ce marché ne prend pas en compte le marché dérivé des nombreux ouvrages dédiés à l'aromathérapie. L'utilisation des huiles essentielles dans le monde augmente de façon importante. Son taux de croissance prévue est de 9,60% entre 2017 et 2022 (2).

Avec les affaires portées par les médias qui entraînent des scandales sanitaires telles que celle du MEDIATOR® et celle du LEVOTHYROX® et aussi depuis l'essor des mouvements « antivaccins », de nombreux français perdent confiance en l'allopathie et se tournent de préférence vers les médecines « naturelles » comme l'homéopathie, la phytothérapie et l'aromathérapie. Ces méthodes véhiculent auprès du grand public une image plus rassurante. L'accès à Internet a fait émerger certains sites comme « Aroma-Zone » qui proposent à la vente directe de nombreux mélanges à base d'huiles essentielles. De plus en plus de patients n'hésitent pas à adopter ce type de méthode sans le contrôle d'un professionnel de santé.

Cependant les huiles essentielles peuvent présenter des effets indésirables. Elles ne peuvent pas être utilisées par tout le monde de la même façon. Certaines huiles sont contre-indiquées chez les enfants, les femmes enceintes, les asthmatiques et les épileptiques etc. Ces substances peuvent être à l'origine d'effets indésirables comme la photosensibilisation qui sera abordée dans cette thèse. Ce problème intéresse les autorités françaises et européennes qui cherchent à protéger la santé des individus par la promulgation de nombreuses lois encadrant la fabrication, l'importation et la vente de ces produits.

Les grands domaines principaux d'utilisation des huiles essentielles sont la thérapeutique, la cosmétologie, l'alimentation et la parfumerie et d'autres domaines plus anecdotiques comme certains rituels religieux. L'accès au public des huiles essentielles ne se fait pas seulement dans les pharmacies mais aussi dans les magasins bio, les supermarchés, les magasins d'esthétique et Internet. Toutefois certaines huiles essentielles appartiennent au monopole pharmaceutique.

Cette thèse traite trois parties, premièrement nous verrons les généralités sur les huiles essentielles et leur réglementation d'un point de vue médicamenteux et cosmétique. Dans une deuxième partie, nous aborderons les effets du soleil sur la peau puis la dernière partie présentera la monographie d'huiles essentielles aux propriétés photosensibilisantes.

1. Les huiles essentielles- Généralités

1.1 Histoire de la naissance de l'aromathérapie

1.1.1 Naissance de l'aromathérapie

Les plantes aromatiques sont connues depuis plus de 40 000 ans dans le monde et sont utilisées dans de nombreux domaines.

En Australie, les aborigènes brûlaient des feuilles d'eucalyptus et d'arbre à thé, pour traiter les affections respiratoires. C'était le début des inhalations. Ces hommes confectionnaient aussi des onguents à base d'argile et de feuilles d'arbre à thé pour soigner les plaies cutanées.

En Inde, la médecine ayurvédique utilise de nombreuses plantes qui sont répertoriées dans des textes en sanskrit.

C'est en Chine, il y a environ 3 500 ans avant notre ère, que fut découvert le procédé d'extraction à la vapeur d'eau des huiles essentielles. Le plus ancien traité de phytothérapie y fut rédigé par Shen Nung.

Il y a 3 000 ans, l'utilisation des plantes aromatiques était très développée. Les Egyptiens utilisaient un mélange d'extraits aromatiques et imprégnaient les tissus du défunt lors de l'embaumement. Ils employaient aussi les fumigations aromatiques, en mélangeant une soixantaine de plantes, dans le but de guérir les malades et de désinfecter les habitations.

Une des plus grandes avancées en chimie concerne la technique de distillation qui eut lieu à Damas en Syrie. La parfumerie était alors la principale utilisation des plantes et en moindre importance la thérapeutique. Plus tard c'est Avicenne (980- 937 ap J.C) qui reprit l'utilisation des plantes en thérapeutique. Il produisit la première huile essentielle pure : celle de rose. Celui que l'on nomma le *Prince des médecins* fut l'auteur d'une centaine d'ouvrages médicaux dont le plus célèbre *Canon de la médecine* qui référence 1 000 huiles essentielles.

Hippocrate, en Grèce reconnut les propriétés des substances aromatiques. L'utilisation de feux de lavande, de romarin et de sarriette notamment furent employés pendant l'épidémie de la grande peste dans les années -430 avant JC.

Plus tard, Théophraste, auteur du *Traité des odeurs* décrit l'effet des huiles essentielles sur les organes internes et Dioscoride rédigea le livre « *Materia medica* » qui recueille des huiles essentielles.

1.1.1 Développement de l'aromathérapie en France

Au 19^{ème} siècle, l'utilisation en France des plantes en aromatique n'étaient pas très importante en thérapeutique. C'est à Grasse berceau de la parfumerie que l'on utilisait le plus les huiles

essentielles, par exemple Charles Chamberland découvrit les propriétés antiseptiques de l'huile essentielle de lavande. Et il en développa l'usage sur les soldats durant la guerre.

Le terme « aromathérapie » fut inventé en 1928 par René Maurice Gattefossé. Ce chercheur Lyonnais est à l'origine de l'ouvrage « Aromathérapie » dans lequel il décrit ses expériences et ses découvertes concernant les huiles essentielles. Il mit en évidence les relations structures/activités. La société Gattefossé reste aujourd'hui un leader dans la conception de matières premières cosmétiques.

Un autre grand nom français à retenir est celui du Docteur Valnet (1920-1995)(3) qui a créé la marque d'huile essentielle Docteur Valnet.

1.2 Définitions (4)

Une huile essentielle est un extrait aromatique provenant des organes d'une plante aromatique.

- Selon la **Pharmacopée européenne**, l'huile essentielle est un « *Produit odorant, généralement de composition complexe, obtenu à partir d'une matière première végétale botaniquement définie, soit par entraînement à la vapeur d'eau, soit par distillation sèche, soit par un procédé mécanique approprié sans chauffage. L'huile essentielle est le plus souvent séparée de la phase aqueuse par un procédé physique n'entraînant pas de changement significatif de sa composition* ».
- Selon la norme **NF T75-006 de l'AFNOR** : « *l'huile essentielle est le produit obtenu à partir d'une matière première d'origine végétale, soit par entraînement à la vapeur, soit par des procédés mécaniques à partir des Citrus, soit par distillation « sèche » pour le bois. L'huile essentielle est ensuite séparée de la phase aqueuse par des procédés physiques.* »
- Le terme d'huile fait référence au caractère hydrophobe de ces substances et de leur capacité à se solubiliser dans les huiles. Le terme « essentielle » fait référence au caractère précieux de ces composants.
- Les huiles essentielles peuvent être commercialisées sous différentes formes. L'ANSM les décrit de la manière suivante :
 - *Une huile essentielle déterpénée est une huile essentielle privée, partiellement ou totalement, des hydrocarbures monoterpéniques.*
 - *Une huile essentielle déterpénée et désesquiterpénée est une huile essentielle privée, partiellement ou totalement, des hydrocarbures mono- et sesquiterpéniques.*
 - *Une huile essentielle 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 huile essentielle privée de « x » est une huile essentielle qui a subi une séparation partielle ou complète d'un ou plusieurs constituants. Par exemple on parle d'huile essentielle privée de bergaptène, fort photosensibilisant dans l'huile essentielle de bergamote.

Les huiles essentielles ne sont pas les seuls extraits aromatiques des plantes, il existe aussi :

- **Les Pommades florales** qui sont des corps gras parfumés obtenus à partir de fleurs soit par « enfleurage à froid » c'est-à-dire la diffusion des constituants odorants des fleurs dans le corps gras à l'origine du suif, soit par « enfleurage à chaud » (c'est la digestion ou immersion des fleurs dans le corps gras fondu).
- **Concrète** qui est un extrait à odeur caractéristique obtenu à partir d'une matière première sèche, par extraction à l'aide d'un solvant non aqueux, suivie de l'élimination de ce solvant par un procédé physique. Le terme résinoïde est surtout employé en parfumerie alors que celui d'oléorésine d'extraction est utilisé en aromatisation alimentaire et en parfumerie.
- **L'absolue** est un produit ayant une odeur caractéristique de la plante obtenue à partir d'une concrète, d'une pommade florale ou d'un résinoïde par extraction à l'éthanol à température ambiante. La solution éthanolique généralement refroidie est filtrée dans le but de supprimer les cires ; l'éthanol est obtenu et ensuite éliminé par distillation. L'intérêt de l'absolue est sa solubilité à l'éthanol tandis que les résinoïdes ne sont solubles que dans les solvants organiques.
- **Les épices** sont des produits végétaux naturels ou des mélanges de ceux-ci et sont utilisés pour donner de la saveur et de l'arôme afin d'assaisonner les aliments : le terme est applicable à la fois au produit entier et au produit en poudre (norme V00-001,1990). En pratique et en France, le terme « épices » couvre les épices traditionnelles et les aromates.
- **Les arômes** Au sens pharmaceutique, les arômes sont des produits ou des substances destinés à être introduits dans certains médicaments pour en masquer ou en améliorer la saveur ou l'odeur, à l'exception des substances ayant exclusivement une saveur sucrée ou salée.
- L'extrait aromatique se différencie de l'huile essentielle par son procédé d'extraction. Un extrait aromatique est obtenu par une méthode faisant intervenir des solvants organiques tels que l'hexane ou l'éthanol. En revanche les huiles essentielles sont extraites grâce à des méthodes physiques. Le seul solvant d'extraction étant la vapeur d'eau (entraînement à la vapeur pour les plantes aromatiques comme la menthe ou la lavande).

1.3 Qualité d'une huile essentielle (5)

La qualité d'une huile essentielle est très importante surtout en thérapeutique. Pour garantir cette qualité, l'identification des matières premières doit être précise, contrôlée selon des procédés certifiés. Voyons ces critères :

- **L'identité de la plante**

Une plante doit être parfaitement identifiée. La norme ISO 3218 :1976 et son amendement en 2014 en donne la définition par une dénomination binomiale.

Extrait de la norme iso :

« Une double dénomination : Une huile essentielle de plante porte toujours une double dénomination : en français et en latin, cette dernière définissant la famille botanique, son genre (*Melaleuca*, *Mentha*, *Eucalyptus*...) et son espèce exacte (*alternifolia*, *piperita*, *radiata*...). Il existe ainsi 150 espèces d'*Eucalyptus* dans le monde. L'usage de leur dénomination exacte en latin permet d'éviter de confondre l'eucalyptus citronné (*E. citriodora*), mentholé (*E. dives*) ou globuleux (*E. globulus*) qui n'ont ni les mêmes compositions chimiques ni les mêmes indications. »

La dénomination en latin correspond à la classification linnéenne. Le nom de genre doit être suivi du nom de l'espèce et des initiales ou de l'abréviation du botaniste qui a été le premier à décrire la plante.

Il est très important lorsqu'on parle d'huile essentielle d'utiliser cette double dénomination et non le nom usuel. Par exemple l'origan d'Espagne est le nom usuel du *Corydothymus capitatus* qui est en réalité un proche parent du thym vulgaire (*Thymus vulgaris*).

Le chémotype doit aussi être précisé : un chémotype regroupe les différentes molécules chimiques que des plantes, appartenant à la même espèce, peuvent produire lorsqu'elles poussent dans des conditions de culture différentes. Le lieu, la température et le type de culture influencent le chémotype. Le Pr Pellecuer précise « les chémotypes constituent à l'intérieur de chaque espèce, des races chimiques possédant chacune un équipement enzymatique particulier, déterminé génétiquement et qui oriente la biosynthèse vers la formation préférentielle d'un constituant précis ».

- **La partie de la plante utilisée**

La partie de la plante utilisée doit aussi être précisée. En effet les substances sont différentes selon la partie de la plante utilisée. On peut prendre par exemple le limonène présent seulement dans le zeste d'orange amer (*Citrus aurantium*).

- **La culture de la plante et les types de culture**

Le lieu de culture est déterminant dans le chémotype de la plante. On retrouve deux sortes de culture : La culture standard avec l'utilisation de pesticides et la culture labellisée agriculture biologique. Cette agriculture suit un cahier des charges qui interdit l'utilisation de certains insecticides.

Pour des questions écologiques, les cultures biologiques sont à privilégier par rapport aux cultures standards qui font intervenir des produits phytosanitaires néfastes à l'environnement.

- **La récolte des plantes**

La récolte de la plante doit se faire au moment où la plante est la plus riche en huile essentielle et la plus pauvre en composés toxiques.

Par exemple la récolte de la menthe et de la sarriette a lieu avant la floraison, avant la production des composés toxiques.

Il est important d'avoir des matières végétales de qualité afin d'avoir une huile essentielle de qualité. Voyons maintenant les critères de qualités spécifiques des huiles essentielles (6) :

- **Le mode d'obtention d'huile essentielle**

Il existe divers procédés d'extraction d'huile essentielle que nous détaillerons par la suite. Le procédé utilisé dépend de la matière première.

- **Caractère physico-chimique**

Les huiles essentielles sont des produits liquides à température ambiante, c'est la différence avec les huiles végétales comme l'huile d'olive. Leur densité est inférieure à celle de l'eau. Elles ne sont pas solubles dans l'eau mais liposolubles. Leur couleur peut varier selon leur composition.

- **Identification et analyses chromatographiques**

Les techniques telles que la chromatographie en phase gazeuse, la chromatographie sur couche mince, la spectrométrie de masse sont utilisées pour l'identification. Pour l'identification des huiles essentielles contenant des furocoumarines, molécules photosensibilisantes que nous étudierons par la suite, la chromatographie en phase liquide à haute performance est recommandée par la Pharmacopée.

- **Conditions de conservation et de stockage**

Les molécules contenues dans les huiles essentielles sont relativement instables. Pour préserver leur intégrité, les huiles essentielles doivent être conservées dans des flacons secs en aluminium ou en acier inoxydable et stockées à l'abri de la chaleur et de la lumière.

1.4 Modes d'obtention

La Pharmacopée Européenne autorise trois procédés d'extraction pour l'usage thérapeutique que nous allons par la suite détailler, ces procédés sont (7) :

- **L'entraînement à la vapeur d'eau ou distillation à la vapeur d'eau,**
- **La distillation sèche,**
- **L'expression à froid.**

1.4.1 La distillation à la vapeur d'eau (8) ou entraînement à la vapeur

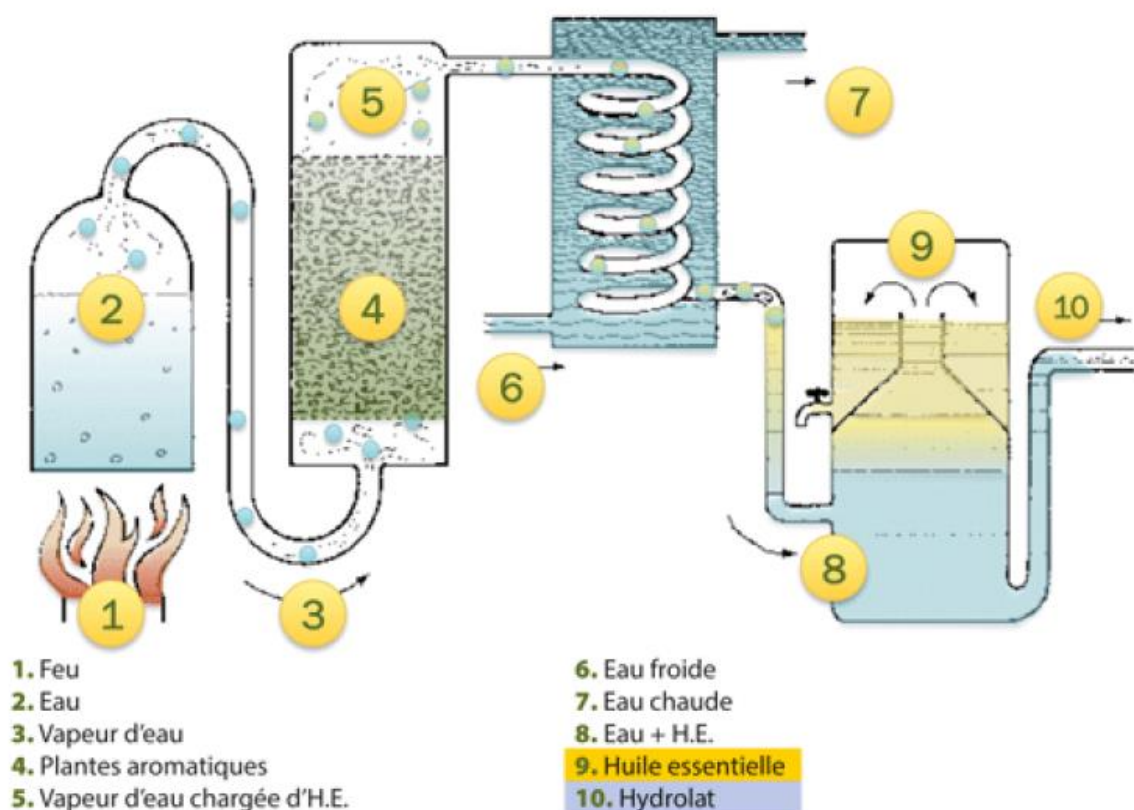


FIGURE 1 : schéma d'une hydrodistillation (9)

C'est le procédé le plus fréquemment utilisé dans l'extraction des huiles essentielles. L'instrument utilisé est l'alambic. Le principe utilisé est simple : les substances contenues dans la plante ont des températures d'ébullition différentes.

L'eau contenue dans l'alambic est portée à ébullition. La vapeur d'eau produite traverse la cuve chargée de la plante à extraire (lavande, menthe). Le mélange de vapeurs qui contient l'eau et huile essentielle est refroidie au travers d'un serpentin. L'huile essentielle a une densité inférieure à celle de l'eau et surnage. La séparation se fait dans un vase florentin. L'huile essentielle est recueillie en haut du vase. L'eau est recyclée dans l'alambic afin de continuer le cycle jusqu'à épuisement total de la plante (figure 1).

Critères d'une bonne distillation :

- **L'alambic** doit être en acier inoxydable, le cuivre et le fer pouvant former des oxydes.
- **Basse pression** : la distillation doit s'effectuer à basse pression, entre 0,05 et 0,10 bars,
- **Durée de la distillation** : elle doit être prolongée pour permettre de recueillir le "totum" des molécules aromatiques, c'est-à-dire l'ensemble des fractions dites de "tête", de "cœur" ou de "queue". Par exemple, les trois quarts de l'huile essentielle de thym vulgaire sont extraits durant les trente premières minutes, mais il faut de soixante à quatre-vingt minutes supplémentaires pour extraire la totalité des phénols longs à passer. Les distillateurs sont payés au kilogramme d'huile essentielle, et c'est pourquoi certains producteurs distillent à haute pression et cessent la distillation après les 25 ou 30 minutes rentables.
- **L'eau** : l'eau employée sera une eau de source peu ou non calcaire pour éviter de recourir aux détartrants chimiques.
- **Stockage et conservation** : après distillation, les huiles essentielles doivent être filtrées, puis stockées dans des cuves hermétiques inaltérables entreposées dans une cave fraîche et à l'abri de la lumière. Leur mise en bouteille doit se faire uniquement dans des flacons en verre opaque brun ou bleu.

1.4.2 La distillation sèche

C'est une méthode moins répandue. Elle est utilisée pour la distillation des bois des écorces et des racines sans addition d'eau ou de vapeur d'eau. Cette méthode est utilisée par exemple dans la distillation de l'huile essentielle de bouleau. Elle permet l'extraction d'une molécule à la fois (11).

1.4.3 Expression à froid (ou mécanique)(12)

Cette technique est la plus simple. Elle consiste à briser mécaniquement les zestes pour en recueillir l'essence. On ne parle pas d'huile essentielle mais d'essence car il n'y a pas de modification du produit végétal. Cette méthode est uniquement mécanique, elle limite l'oxydation. Les huiles essentielles d'agrumes (telles que celles de citron, bergamote, d'orange bigarade ou bien pamplemousse) sont obtenues par ce procédé.

1.4.4 Les autres procédés d'extraction

Les méthodes d'extraction qui vont suivre ne sont pas autorisées dans la pharmacopée européenne. Elles ne permettent pas l'extraction d'huile essentielle à but thérapeutique. Ces méthodes sont employées dans les autres domaines où l'on trouve les huiles essentielles : la cosmétique et l'agro-alimentaire par exemple (13).

1.4.4.1 La percolation ou hydro diffusion

Cette méthode est semblable à la l'hydrodistillation à la différence que celle-ci envoie de la vapeur en eau par le haut et traverse la plante.

1.4.4.2 L'extraction au CO₂ supercritique

L'extraction par CO₂ est un procédé développé dans les années 1980 puis introduit en France par Pierre Franchomme dans le début des années 2000. Le CO₂ remplace la vapeur d'eau comme fluide d'extraction. Il est mis dans un état « supercritique ». C'est un état intermédiaire entre le gaz et le liquide. C'est un procédé qui extrait en douceur les composés lipophiles des plantes (15).

1.4.4.3 L'extraction sans solvant assistée par micro-ondes (16)

C'est une technique récente inspirée de la distillation « sèche » mise au point par les alchimistes arabes. Ils utilisaient le soleil comme source de chaleur. Le soleil est ici remplacé par le micro-onde.

Une plante est placée dans un réacteur micro-onde. Une fois en marche, la chaleur va permettre à l'eau contenue dans la plante d'éclater les glandes qui contiennent l'huile essentielle. La vapeur d'eau contenant la substance à extraire va ensuite être entraînée dans un système de refroidissement contenue à l'extérieur du micro-onde. L'huile essentielle est ensuite récupérée après décantation.

1.5 Commerce des huiles essentielles

L'engouement du public pour les produits naturels entraîne une augmentation du marché des huiles essentielles en France et dans le monde. Une étude de 2008 de Frost et Sullivan avançait une augmentation de 3% par an du marché européen. D'après le Market Research Reports l'augmentation atteindra 8.6% de 2019 à 2025 sur le marché mondial des huiles essentielles (17).

1.5.1 Commerce mondial des huiles essentielles (18)

Environ 150 huiles essentielles sont commercialisées actuellement contre 300 il y a 50 ans.

L'huile essentielle la plus produite au monde est l'huile essentielle d'orange douce (*Citrus sinensis*) et a atteint la production de 51 000 kilotonnes en 2015 (figure 2). La majorité est produite au Brésil et en Floride. Ces pays à eux seuls, représentent 90 % de la production d'huile essentielle d'orange mondiale. L'huile essentielle d'orange est une sous production du jus d'orange. En effet, elle est extraite de la peau d'orange après pression à froid.

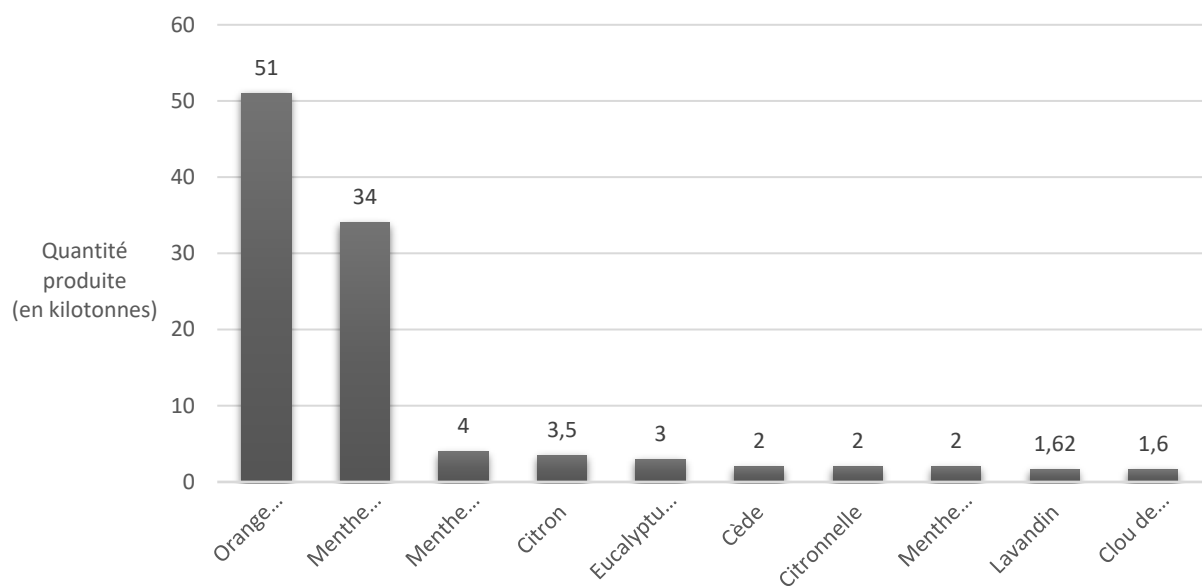


FIGURE 2 : Production mondiale des 10 plus importantes huiles essentielles en 2015 en kilotonnes (19)

Les trois huiles essentielles les plus produites (Orange, *mentha arvensis* et Citron) représentent, à elles seules, 90%, en volume, de la production mondiale. Cela représente les deux principaux groupes d'huile essentielle produits à travers notre planète : les agrumes et les menthes. Dans ce classement, en plus de l'huile essentielle d'orange se trouve en 4^{ème} position l'huile essentielle de citron avec une production de 4 000 kilotonnes qui sont toutes les deux des huiles essentielles photosensibilisantes que nous étudierons dans la dernière partie.

La production mondiale d'huiles essentielles se répartit principalement sur 6 régions exportatrices à savoir : les Etats-Unis, l'Europe, l'Inde, la Chine, le Brésil et l'Argentine (figure 3).

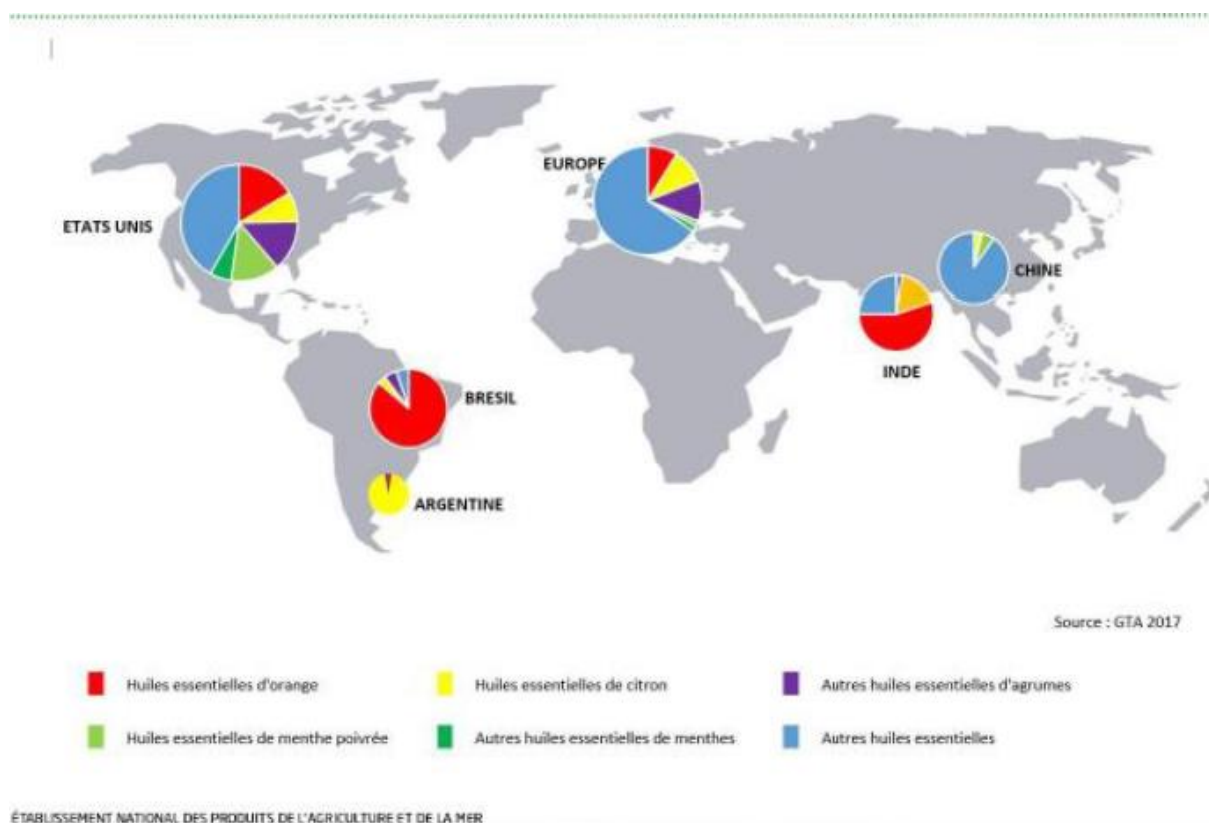


FIGURE 3 : Répartition des principales huiles essentielles dans les 6 premières Régions exportatrices dans le monde (en % de valeur)(20)

En ce qui concerne l'Europe les 6 premiers pays exportateurs sont la France, l'Italie, l'Espagne, l'Allemagne, les Pays-Bas, le Royaume-Uni et la Bulgarie (figure 4). Cette dernière étant particulièrement concurrentielle pour la France avec une production importante de lavandes et lavandins. En effet, si les HE d'agrumes et de menthes constituent les deux pôles majeurs de la production mondiale, ce n'est pas le cas en Chine et en Europe et plus précisément en France. 90% de la production nationale repose sur d'autres huiles que celles des *Citrus* et des menthes, notamment celles de lavandes et lavandins.

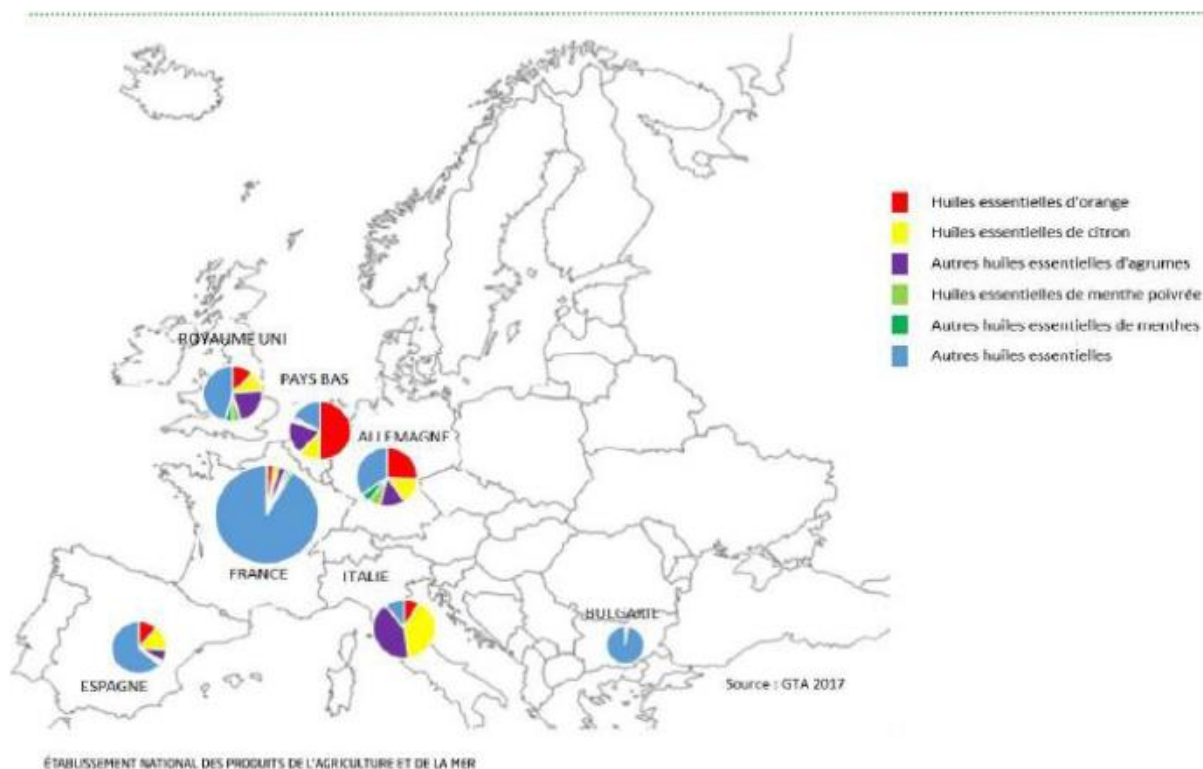


FIGURE 4 : Répartition des principales huiles essentielles dans les 6 premiers pays exportateurs en Europe (en % de valeur)(20)

1.5.2 Le marché des huiles essentielles selon le secteur :

Les grands secteurs dans lesquels les huiles essentielles sont utilisées sont principalement l'agro-alimentaire qui représente 34.6%. La parfumerie, la cosmétique et l'aromathérapie représentent ensemble 29.3%. D'autres domaines utilisent aussi les huiles essentielles comme les produits d'entretien avec 16.6% et les produits pharmaceutiques avec 16.1%(21).

○ Dans l'alimentaire :

Le marché de l'alimentaire est un débouché considérable, principalement pour l'industrie des boissons. Il s'est fortement modifié ces 40 dernières années, passant du pratiquement « tout Synthétique » au naturel qui, maintenant, est très majoritaire (2).

○ Dans la parfumerie :

Dans le marché de la parfumerie et de la cosmétique, les huiles essentielles affichent aussi une croissance constante. La principale source de croissance se trouve dans les pays émergents même si les pays en développement restent stables.

Le marketing de la cosmétique se tourne de plus en plus vers le naturel, cependant les huiles essentielles ne constituent pas 100 % du parfum mais sont associées à des produits synthétiques. La commercialisation des eaux de toilettes 100% biologiques et contenant 100% des huiles essentielles est rare.

Par exemple la marque l'Occitane®, de plus en plus tournée vers le naturel met en avant l'huile essentielle d'immortelle dans sa gamme anti-âge. En effet l'huile essentielle d'immortelle est reconnue pour ses propriétés deux fois plus antioxydante que la vitamine E(22).

Exemple de l'huile jeunesse immortelle divine®. La marque met en avant les produits naturels contenue dans l'huile. On peut lire sur le site la liste des ingrédients avec leurs propriétés associées (figure 5) :



FIGURE 5 : *l'huile jeunesse immortelle divine®* (22).

- Huile essentielle d'immortelle biologique : Aide à stimuler la microcirculation, augmente la synthèse de collagène et protège contre les radicaux libres
- Huile de bourrache biologique (riche en acides gras et oméga-6) : Redonne souplesse et vitalité
- Huile d'abricot biologique (riche en vitamine A et vitamine E) : Nourrit la peau
- Huile essentielle de géranium d'Égypte : Anti-âge cutané et tonifie les tissus
- Huile essentielle de myrte biologique : Contribue à accroître la durée de vie et le dynamisme des fibroblastes
- Huile d'argousier biologique (riche en pro vitamine A et vitamine E) : Protège des agressions extérieures et renforce l'épiderme.
- Huile d'echium (riche en acides gras oméga-6 et 3) : Apaise et favorise la réparation des tissus

- Huile de cameline : Nourrit intensément la peau
- Huile de rosier muscat (riche en oméga-3 et oméga-6) : Nourrit

Sur ce produit l'aspect bénéfique des produits naturels est mis en avant. L'huile essentielle de géranium est présentée comme anti-âge cutané en omettant l'aspect sensibilisant cutané de cette huile essentielle qui contient 17.7% de géraniol et 21% de citronellol (23). Ce sont des molécules présentant un potentiel allergène pour lesquelles les experts de l'IFRA ont imposé des restrictions d'utilisation.

Globalement, le marché des huiles essentielles est en constante augmentation quel que soit le secteur, que ce soit en alimentation, parfumerie et cosmétique.

1.5.3 Le marché des huiles essentielles en aromathérapie en France (24)

En 2015, le magazine Biolinéaires a fait un sondage sur 544 personnes concernant la consommation des huiles essentielles en France (figure 6). Dans ce sondage, nous pouvons voir que le lieu où la plus grande quantité d'huile essentielle est vendue est dans les magasins bio avec 57% des ventes. En deuxième position se trouve la vente via internet avec 24%. La vente par internet est grandement facilitée par le site de ventes d'huiles essentielles qui apportent les conseils d'utilisation de ces huiles. D'après ce même sondage, internet représente la 2^{ème} source de renseignements sur l'utilisation des huiles essentielles (72% des consommateurs se renseignent sur internet avant un achat) (figure7).

La pharmacie et parapharmacie sont en troisième position avec 11% des ventes d'huiles essentielles. Cependant la pharmacie se retrouve en 3^{ème} position de source de renseignements loin derrière internet et les livres.

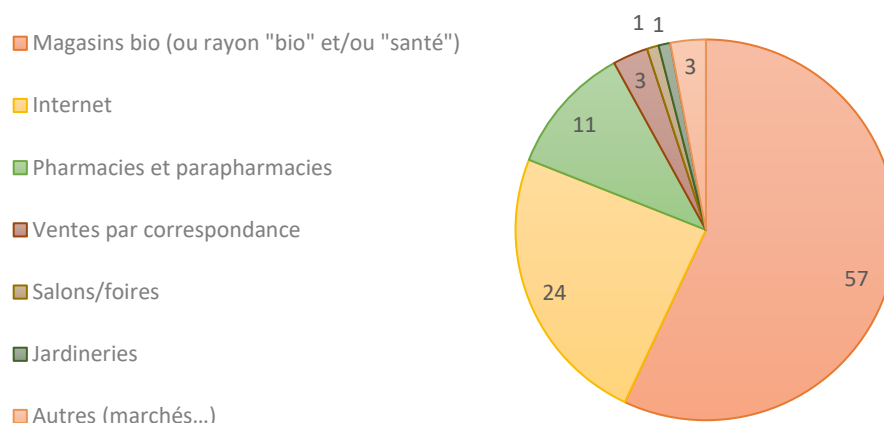


FIGURE 6 : *Canaux de distribution des huiles essentielles au grand public en 2015 en France (21)*

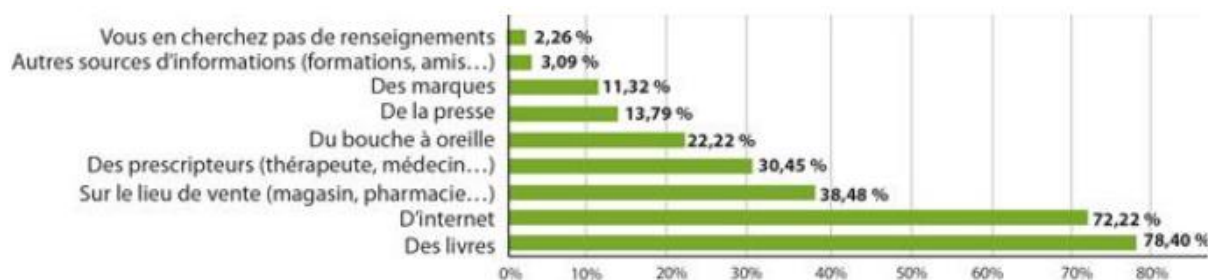


FIGURE 7 : *Les essentielles sources de renseignement sur les huiles (25)*

Cependant ce sondage a été fait sur un échantillon restreint (544 personnes), le résultat peut être discuté. La société Openhealth a effectué une étude de marché sur 15% des pharmacies en France sur la vente des huiles essentielles. Dans cette étude, la société Openhealth considérait que la moitié des ventes d'huiles essentielles était faite en pharmacies contre 11 % selon le magazine Biolinéaires comme nous l'avons vu. Il est donc compliqué d'avoir une vraie estimation de la répartition des ventes mais ces deux études s'accordent à dire que la vente d'huiles essentielles se fait dans plusieurs lieux.

Openhealth a étudié les ventes d'huiles essentielles. Les ventes les plus importantes concernent les complexes d'huiles essentielles. Les ventes sont passées de 73 millions d'euros en 2012 à 119 millions en 2016, soit une augmentation de 63.1% en 4 ans.

La vente d'huiles essentielles unitaires n'est pas négligeable. Elle a augmenté en passant de 35.3 millions d'euros en 2012 à 55.5 millions d'euros en 2016, soit une augmentation de 57.3%.

Au total, le marché de l'aromathérapie en pharmacie est de 174.5 millions d'euros (26).

1.5.4 La culture en France et sa concurrence dans le monde (27)

1.5.4.1 La culture en France

En France la production d'huiles essentielles se fait à partir de ce que l'on appelle les plantes à parfums. Ces plantes à parfums font partie des PPAM (Plantes à Parfums, Aromatiques et médicinales) se situant principalement en Provence.

En 2018, les PPAM occupent la surface de 53 237 ha. Les plantes à parfums sont les plus répandues de ce secteur avec 29 640 ha répartis en 3 espèces : le lavandin et la lavande (25 620 ha) ainsi que la sauge sclarée (3 400 ha) (figure 8).

D'autres régions produisent aussi des plantes aromatiques comme : le Maine-et-Loire (camomille romaine), Auvergne (gentiane), Bourgogne (bourgeons de cassis). Cela représente environ 6000 ha.

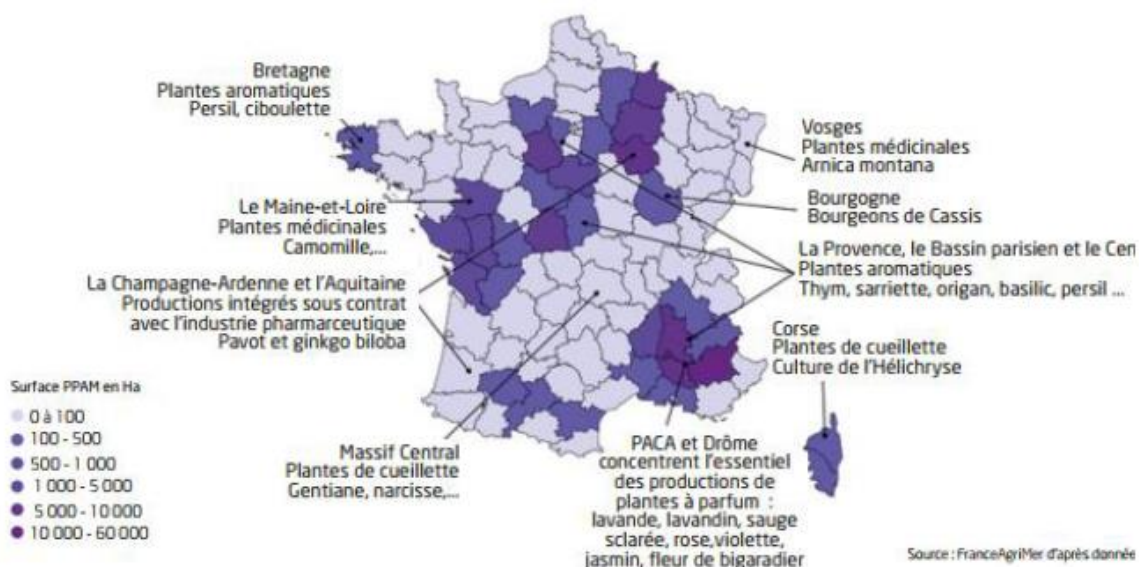


FIGURE 8 : *Surface de production (en Ha) des PPAM par département en France métropolitaine en 2018 (28)*

Il y a en France environ une quinzaine d'organisations de producteurs qui commercialisent les plantes sèches, fraîches, congelées et distillées en huiles essentielles.

Afin de se distinguer de la concurrence étrangère notamment celle des pays de l'Europe de l'Est et des pays méditerranéens, la production française a créé des labels de qualité (AOC : Agriculture d'Origine Contrôlée, bio, IGP : Indication Géographique Protégée). Des démarches de développement durable, qui associent les différents maillons de la filière depuis les producteurs, les transformateurs jusqu'aux acheteurs, sont mises en œuvre dans les différents secteurs d'utilisation.

La France produit en majorité les huiles essentielles de Lavande et de Lavandin.

- **Production mondiale d'huile essentielle de lavande (29)**

En 2015, la production d'huile essentielle de lavande était de 138 tonnes. La France a produit en 2012 47 tonnes de lavande. Ses principaux concurrents dans ce domaine sont la Bulgarie (150 tonnes) en première position la Chine avec une production de 40 tonnes et les pays de l'Est avec l'Ukraine (moins de 2 tonnes), la Moldavie (6 tonnes environ) et quelques tonnes pour les autres pays, comme les Etats Unis, le Royaume Uni, la Nouvelle Zélande, l'Australie et l'Inde.

Le chiffre d'affaires de la France s'élève à 4 millions d'euros pour la lavande.

- **La production mondiale d'huile essentielle de lavandin**

Le premier producteur d'huile essentielle de lavandin est la France avec une production d'environ 1470 tonnes. Cela représente un chiffre d'affaires de 20 millions d'euros. L'Espagne se trouve en 2^{ème} position.

Les pays de l'Est pour des raisons climatiques ne cultivent pas le lavandin. Certains pays comme l'Inde et le Maroc essaient des cultures sans résultats satisfaisants pour le moment.

1.6 Réglementation

Les huiles essentielles sont des produits dont l'utilisation est multiple. Malgré leur fort potentiel thérapeutique et leur toxicité, les huiles essentielles font l'objet d'une réglementation imprécise et n'ont pas de statut de médicament donc pas d'AMM (autorisation de mise sur le marché). Elles peuvent être considérées comme dispositifs médicaux, compléments alimentaires, cosmétiques, arômes, parfums etc... Pour chacune de ces qualifications les huiles essentielles vont être soumises à une législation différente (30).

1.6.1 Les huiles essentielles dans la pharmacie

1.6.1.1 Le statut hybride du pharmacien

Le pharmacien est à la fois un professionnel de santé et un commerçant, il doit se soumettre aux exigences des deux statuts.

- **Le pharmacien est un commerçant**

Selon l'article L121-1(31) « *Sont commerçants ceux qui exercent des actes de commerce et en font leur profession habituelle* ». Les conditions sont remplies par le pharmacien :

- Tout achat de biens meubles (des spécialités) pour les revendre, Cela se fait dans une officine qui est un fonds de commerce.
- Effectuer un « *acte de commerce à titre de profession habituelle* » ce qui implique une activité continue et régulière.

Selon l'article L-221-1 du code de la consommation « *Les produits et les services doivent, dans des conditions normales d'utilisation ou dans d'autres conditions raisonnablement prévisibles par le professionnel, présenter la sécurité à laquelle on peut légitimement s'attendre et ne pas porter atteinte à la santé des personnes.* » Le pharmacien est tout à fait légitime sur ce point par ses connaissances et à sa formation.

- **Le pharmacien est un professionnel de Santé**

Le pharmacien a certains droits et obligations dus à son statut. Il a par exemple l'obligation d'exercice personnel décrit dans l'article L 5125-0 du Code de la santé publique « *le pharmacien titulaire d'une officine doit exercer personnellement sa profession. En toutes circonstances, les médicaments doivent être préparés par un pharmacien* ».

Le pharmacien est donc tout à fait légitime dans la vente des huiles essentielles. Il apporte une délivrance en toute sécurité grâce à sa formation.

1.6.1.2 Les huiles essentielles et médicaments

Selon la définition du médicament, les médicaments appartiennent au monopole pharmaceutique selon l'article L4211-1 « : *le principe du monopole pharmaceutique réserve aux pharmaciens la préparation, la vente en gros, la vente au détail et toute dispensation au public des produits et objets cités dans le même article ainsi que des médicaments définis dans l'article L5111-1 . C'est un monopole de compétence édicté dans un souci de protection de la santé publique. En conséquence, la fabrication et la commercialisation de certains produits de santé potentiellement dangereux nécessitant la présence de professionnels qualifiés et le respect de procédures spécifiques.*

Les médicaments ne sont pas des produits anodins. C'est pourquoi le Code de la santé exige des compétences pour vendre ces produits. La compétence s'exprime par l'obtention du diplôme de pharmacien.

Les huiles essentielles contenues dans les médicaments rentrent dans la catégorie des médicaments contenant des plantes. L'ordonnance du 26 avril 2007 a donné la première définition : « *Les médicaments à base de plantes sont des médicaments dont les principes actifs sont exclusivement des drogues végétales et/ou des préparations à base de drogue(s) végétale(s).* ». Une huile essentielle est considérée comme un médicament si elle est présentée comme ayant des propriétés pour soigner ou prévenir des maladies humaines lorsqu'elle a une action pharmacologique, immunologique ou métabolique.

1.6.1.3 Ventes en l'état des huiles essentielles

Selon le Code de la santé publique dans l'article L 4211-1-6 « *la vente au détail et toute dispensation au public des huiles essentielles dont la liste est fixée par décret, ainsi que leurs dilutions et préparations ne constituant ni des produits cosmétiques, ni des produits à usage ménager, ni des denrées ou boissons alimentaires appartiennent au monopole pharmaceutique* ». Le décret du 3 août 2007 énumère la liste des huiles essentielles qui appartiennent au monopole pharmaceutique. Ces huiles peuvent être délivrées sous forme de préparation magistrale ou telles quelles :

- Grande absinthe (*Artemisia absinthium* L.);
- Petite absinthe (*Artemisia pontica* L.);
- Armoise commune (*Artemisia vulgaris* L.);
- Armoise blanche (*Artemisia herba alba* Asso);
- Armoise arborescente (*Artemisia arborescens* L.);
- Chénopode vermifuge (*Chenopodium ambrosioides* L. et *Chenopodium anthelminticum* L.);
- Hysope (*Hyssopus officinalis* L.);
- Moutarde junciforme (*Brassica juncea* [L.] Czernj. et Cosson).
- Rue (*Ruta graveolens* L.);
- Sabine (*Juniperus sabina* L.);
- Sassafras (*Sassafras albidum* [Nutt.] Nees);
- sauge officinale (*Salvia officinalis* L.);
- Tanaisie (*Tanacetum vulgare* L.);
- Thuya (*Thuya plicata* Donn ex D. Don.);

- Thuya du Canada ou cèdre blanc (*Thuya occidentalis* L.)
- Cèdre de Corée (*Thuya Koraenensis Nakai*), dits “cèdre feuille”.

Ces quinze huiles essentielles sont identifiées comme ayant un rapport bénéfice/risque négatif ; il est préférable de ne pas les délivrer. Elles ne sont disponibles que dans le circuit pharmaceutique en raison de leurs propriétés neurotoxiques (absinthe, thuya, sauge officinale), irritante (sabine, moutarde), photo toxique (rue) ou cancérigène (sassafras).

1.6.1.4 Les huiles essentielles sur ordonnances :

Selon l’article L3322-5 certaines huiles essentielles non seulement appartiennent au monopole pharmaceutique mais sont aussi à prescription médicale en raison de leur neurotoxicité. Il s’agit des essences d’anis, badiane, fenouil et hysope.

« Il est interdit à un producteur ou fabricant d'essences pouvant servir à la fabrication des boissons alcooliques, telles que les essences d'anis, de badiane, de fenouil, d'hysope, ainsi qu'aux producteurs ou fabricants d'anéthol, de procéder à la vente ou à l'offre, à titre gratuit desdits produits à toutes personnes autres que les fabricants de boissons ayant qualité d'entrepôts vis-à-vis de l'administration des contributions indirectes, les pharmaciens, les parfumeurs, les fabricants de produits alimentaires ou industriels et les négociants exportateurs directs.

La revente de ces produits en nature sur le marché intérieur est interdite à toutes ces catégories à l'exception des pharmaciens qui ne peuvent les délivrer que sur ordonnance médicale et doivent inscrire les prescriptions qui les concernent sur leur registre d'ordonnances. »

1.6.1.5 Les huiles essentielles dans les préparations

Les préparations à base d’huiles essentielles sont soumises à la législation des préparations.

Définition de la préparation magistrale article L.5121-1 3° *«Tout médicament préparé selon une prescription médicale destinée à un malade déterminé, soit extemporanément en pharmacie, soit dans les conditions prévues à l'article L. 5125-1 ».*

Définition de la préparation officinale selon l’article L.5121-1. *« Tout médicament préparé en pharmacie inscrit à la pharmacopée ou au formulaire National et destiné à être dispensé directement aux patients approvisionnés par cette pharmacie ».* Si le médicament, ainsi confectionné à l’avance, est soumis à la législation des substances vénéneuses, il ne pourra être dispensé que sur prescription médicale.

La différence fondamentale entre la préparation magistrale et la préparation officinale est le moment où est préparé la préparation. La préparation magistrale est préparée extemporanément pour un patient alors que la préparation officinale est préparée à l’avance.

1.6.2 Les huiles essentielles dans les compléments alimentaires

Selon le décret du 20 mars 2006, on entend par compléments alimentaires (32) « *denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés, commercialisés sous forme de doses, à savoir les formes de présentation telles que les gélules, les pastilles, les comprimés, les pilules et autres formes similaires, ainsi que les sachets de poudre, les ampoules de liquide, les flacons munis d'un compte-gouttes et les autres formes analogues de préparations liquides ou en poudre destinées à être prises en unités mesurées de faible quantité* ».

En 2007 l'ANSES (Agence Nationale de sécurité sanitaire, de l'alimentation, de l'environnement et du travail) avait publié l'étude Inca , dans le cadre de l'étude individuelle de la consommation nationale (32). Cette étude avait mesuré notamment la consommation de compléments alimentaires chez les adultes et les enfants de plus de 3 ans. En 2014, une nouvelle étude nommée Inca 3 a été publiée. Elle incluait en plus les enfants de moins de 3 ans et étudiait encore la consommation chez les adultes et les enfants de plus de 3 ans.

De manière générale, la comparaison des deux études témoignait d'une augmentation de la consommation de compléments alimentaires.

Selon l'article 7 du décret du 20 mars, 2006 les huiles essentielles peuvent être utilisées dans la préparation de compléments alimentaires :

« 1° *Les parties de plantes et les plantes traditionnellement considérées comme alimentaires, à l'exclusion de leurs préparations non traditionnelles en alimentation humaine ;*

2° *Les plantes non mentionnées au 1°, ou les préparations de plantes, autorisées par arrêté du ministre chargé de la consommation, pris après avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, selon la procédure prévue aux articles 16 et 17, et dans les conditions d'emploi prévues dans cet arrêté ;*

3° *Les plantes et les préparations de plantes présentes dans les compléments alimentaires ayant fait l'objet de la déclaration prévue à l'article 16, pendant une période maximale de douze mois, et sous réserve qu'elles n'aient pas fait l'objet d'un refus d'inscription dans l'arrêté mentionné au 2° dans les conditions prévues au 8° de l'article 16. »*

Il n'existe pas de liste d'huiles essentielles autorisées dans les compléments alimentaires, seulement une liste d'huiles essentielles appartenant au monopole pharmaceutique présentée précédemment.

La DGCCRF a publié une liste des plantes dont sont extraites des huiles essentielles utilisées de façon traditionnelle dans l'alimentation. Cette liste n'est pas exhaustive et n'a pas de valeur juridique. C'est un simple guide sur lequel les opérateurs peuvent s'appuyer. De plus cette liste ne présume pas de la sécurité d'utilisation de ces huiles essentielles. De nombreux paramètres sont à prendre en compte dans l'utilisation sécurisée d'une huile essentielle comme la durée d'utilisation, le type de population visée etc. (33) Pour la sécurité d'utilisation, le SYNADIET, le syndicat des fabricants de compléments alimentaires, met à disposition une liste d'huiles essentielles avec leurs conditions d'emploi quantitatives et qualitatives ainsi que les risques

d'utilisation. Dans cette liste se trouvent des huiles essentielles photosensibilisantes que nous détaillerons dans la dernière partie (34) (35). D'après ce document, l'apport de 5-méthoxypsoralène aussi appelé bergaptène, ne doit pas dépasser 1.5mg par jour. Il est présent en proportion différente dans certaines huiles essentielles notamment les *Citrus*. Il doit apparaître sur le conditionnement de ces huiles essentielles la mention : « Pour un apport supérieur à 15 µg de furocoumarines : **Ne pas utiliser avant exposition au soleil.** »

1.6.3 Les huiles essentielles dans les cosmétiques (36)

En raison de l'engouement pour le naturel, de plus en plus de cosmétiques contiennent des extraits de plantes et d'huiles essentielles. De ce fait, le risque dû à l'utilisation des huiles essentielles augmente. C'est pourquoi de nouvelles dispositions réglementaires ont vu le jour.

Le produit cosmétique défini dans l'Article 2 du règlement 1223/2009 du Parlement européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques définit le produit cosmétique comme (37) « *toute substance ou mélange destiné à être mis en contact avec les parties superficielles du corps humain (épiderme, systèmes pileux et capillaire, ongles, lèvres et organes génitaux externes) ou avec les dents et les muqueuses buccales, en vue, exclusivement ou principalement, de les nettoyer, de les parfumer, d'en modifier l'aspect, de les protéger, de les maintenir en bon état ou de corriger les odeurs corporelles* ».

1.6.3.1 Les substances interdites dans les produits cosmétiques

A la différence des médicaments, les cosmétiques ne sont pas soumis à l'autorisation préalable de mise sur le marché.

L'Afssaps (aujourd'hui ANSM) a rédigé un guide relatant l'évaluation des risques relatifs à l'utilisation des huiles essentielles dans les cosmétiques. En effet, les huiles essentielles en contact avec la peau peuvent avoir un effet irritant, de sensibilisation et de photosensibilisation. En Europe les cosmétiques étaient anciennement régis par la directive 76/768/CE remplacée depuis 2009 par le règlement 1223/2009 du parlement européen. Cette directive comporte plusieurs annexes dont l'annexe II qui liste les substances interdites dans la composition des cosmétiques. Parmi les substances interdites, on retrouve :

- Les plantes dont l'usage est prohibé, quelle qu'en soit la fonction ;
- Les plantes et leurs composés dont l'usage est prohibé pour une fonction donnée (ingrédients de parfums) ;
- Certaines substances dont l'ajout est prohibé sauf si elles sont naturellement présentes dans les extraits et les huiles essentielles et sous réserve de ne pas dépasser certaines concentrations.

Certaines familles de molécules contenues dans les huiles essentielles comme les furocoumarines responsables de photosensibilisation ont un dosage limité dans les produits solaires. La directive indique que la teneur de ces molécules ne doit pas dépasser une quantité de 1mg/kg dans les crèmes solaires et les produits bronzants.

1.6.3.2 Les composés allergènes

La directive comporte l'annexe III présentant une liste de substances avec un potentiel sensibilisant. Elles ne sont pas interdites dans la composition de cosmétiques mais leur dose est restreinte. L'indication sur l'étiquetage de ces substances a été rendue obligatoire le 11 mars 2005 par la directive 2003/15/CEE. Cette directive permet aux utilisateurs se sachant allergiques à l'une de ces substances de les éviter et aux praticiens de faciliter les diagnostics en cas d'allergies de contact. Il y a à ce jour 26 substances recensées :

1. 2-benzylidène-heptanal
2. Alcool benzylique
3. Alcool cinnamique
4. Citral
5. Eugénol
6. 7-hydroxycitronellal
7. Isoeugénol
8. 2-pentyl-3-phénylprop-2-ène -1-ol
9. Salicylate de benzyle
10. Cinnamaldéhyde
11. Coumarine
12. Géraniol
13. 4-(4-hydroxy-4-méthylpentyl) cyclohex-3-ènenecarbaldéhyde
14. Alcool 4-méthoxybenzylique
15. Cinnamate de benzyle
16. Farnésol
17. 2- (4 -tert-butylbenzyl) propionaldéhyde
18. Linalol
19. Benzoate de benzyle
20. Citronellol
21. α -hexylcinnamaldéhyde
22. (R)-p-mentha-1,8-diène
23. Oct-2-ynoate de méthyle
24. 3-méthyl-4-(2,6,6-triméthyl-2-cyclohexène-1-yl)-3-butène- 2-one
25. *Evernia prunastri*, extraits
26. *Evernia furfuracea*, extraits

L'apparition de ces substances sur l'étiquette est obligatoire à partir d'une certaine concentration selon le produit cosmétique :

- 0,001 % pour les produits sans rinçage
- 0,01 % pour les produits à rincer.

Exemple du citronellol contenu dans plusieurs huiles essentielles comme le géranium rosa à hauteur de 18 à 30 %, la citronnelle de Java de 7 à 18 % ou encore l'eucalyptus citronné et le petit grain bigarade à des concentrations inférieures à 8 %. Il est utilisé en cosmétique comme parfum ou agent masquant les mauvaises odeurs. Il apporte une odeur citronnée. Il a aussi une activité répulsive, c'est pourquoi on le retrouve aussi dans de nombreux insecticides (38).

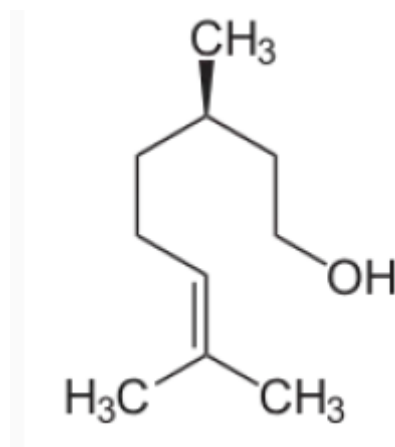


FIGURE 9 : *Citronellol*

1.6.4 AFNOR

- Qu'est-ce que l'AFNOR ? (39)

L'AFNOR est l'Association Française de la Normalisation. Cette association loi 1901 a été créée en 1926. A ce jour, l'AFNOR comptabilise près de 2500 entreprises adhérentes. Elle contribue entre autres à l'élaboration de normes quel que soit le domaine et contribue à la promotion de ces normes. Cette association permet une meilleure coordination entre les entreprises. Son domaine d'activité est très varié. L'aromathérapie fait aussi l'objet de normes créées par l'AFNOR. De nombreuses normes concernant les huiles essentielles ont été établies. Ces normes peuvent concerner des règles d'emballage, de conditionnement et de stockage comme la norme NT 75-001 : 1996 (40).

1.6.5 IFRA

IFRA est l'acronyme pour International Fragrance Association. Cet organisme regroupe les pays principaux producteurs de matières premières de parfumerie. La France en fait partie ainsi que tous les pays d'Europe, les Etats-Unis et le Japon.

La mission de l'IFRA est de rédiger les codes de bons usages concernant la fabrication et la réglementation des produits en parfumerie. Ces codes ne se substituent pas à la réglementation, ils sont là pour aider les entreprises. Cependant tous les pays qui font partie de cet organisme acceptent de se plier à la réglementation de l'IFRA (41).

Il existe trois niveaux d'obligations :

- Les interdictions : interdictions d'utiliser certains matériaux ;
- Les restrictions : règles concernant les quantités ou la dose maximale à utiliser ou les produits dans lesquels certaines matières peuvent être utilisées ;
- Les spécifications : autres conditions sur le type de matériau.

- **La réglementation de l'IFRA**

Toutes les substances sont incluses dans le programme RIFM (Research Institute for Fragrance). Le RIFM rassemble des experts (toxicologues, dermatologues) qui analysent les substances afin de déterminer les quantités autorisées. Les résultats de ce programme sont publiés régulièrement dans « Food & Chemical Toxicology » Les résultats sont ensuite transmis à l'IFRA qui rédigera les réglementations à partir des données.

En 2005, le IFRA/RIFM introduit une nouvelle méthode d'analyse : QRA (Quantitative Risk Assessment). Cette méthode évalue le potentiel allergisant cutané d'une substance.

En 2015, les membres de l'IFRA/RIFM remettent en cause cette méthode dans le 48^{ème} amendement car elle ne permet pas de prendre en compte la réalité de l'exposition du consommateur. En effet la méthode ne peut pas évaluer la multi-exposition d'une substance sur le consommateur.

Le 10 janvier 2020 est sorti le 49^{ème} amendement. Ce nouvel amendement apporte quelques nouveautés :

- 25 nouveaux standards
- Une nouvelle méthode de détermination de la sensibilité cutanée appelée QRA2
- Dans ce nouvel amendement, l'exposition globale va être prise en compte et la façon dont l'utilisateur utilise le produit.
- Une nouvelle catégorie de produits a été ajoutée (42)

L'IFRA est une association reconnue au niveau législatif puisque de nombreuses recommandations sont inscrites dans les directives cosmétiques européennes.

1.6.6 Les huiles essentielles en tant que produits chimiques

1.6.6.1 ECHA

L'ECHA est l'Agence Européenne des Produits Chimiques. Son but est de : « *promouvoir la protection de la santé humaine et de l'environnement ainsi que l'innovation et la compétitivité.* » Cette agence s'occupe de la législation et de la réglementation des produits chimiques(43). Elle prend en charge plusieurs réglementations comme la REACH sur l'enregistrement des produits chimiques, la réglementation CLP relative à la classification, à l'étiquetage et à l'emballage. L'agence encadre aussi d'autres réglementations comme la RPB relative aux produits biocides, l'importation et l'exportation des produits dangereux et la réglementation POP (polluants organiques persistants).

1.6.6.2 REACH (44) (45)

Le REACH est l'acronyme pour Registration Evaluation and Authorisation of Chemicals (Enregistrement, évaluation, autorisation et restriction des substances chimiques). C'est le règlement européen n°1907/2006 entré en vigueur le 1^{er} juin 2007. « *REACH est un règlement de l'Union européenne adopté pour mieux protéger la santé humaine et l'environnement contre les risques liés aux substances chimiques, tout en favorisant la compétitivité de l'industrie chimique de l'U.E* ».

Ce règlement s'applique à toutes les substances chimiques, y compris les huiles essentielles car elles entrent dans la définition de substance chimique selon le REACH, notamment celle des substances multi-constituants (substances de composition variable ou inconnue, issues de procédés complexes ou de matériels biologiques). Selon ce règlement, une huile essentielle est définie « *comme un élément chimique et ses composés à l'état naturel ou obtenus par un processus de fabrication, y compris tout additif nécessaire pour en préserver la stabilité et toute impureté résultant du processus mis en œuvre, mais à l'exclusion de tout solvant qui peut être séparé sans affecter la stabilité de la substance ou modifier sa composition* ».

Toutes les huiles essentielles sont incluses dans REACH. Seules les huiles essentielles composant un médicament sont exclues.

- **Qui est concerné ?**

Toutes les entreprises de l'Espace économique européen qui fabriquent ou importent ou utilisent des substances chimiques en quantité égale ou supérieure à une tonne par an.

- **Comment le règlement REACH fonctionne-t-il ?**

Les entreprises doivent enregistrer leur substance via le dossier d'enregistrement. L'ECHA va ensuite récupérer le dossier, évaluer la conformité puis les envoyer aux états membres de l'U.E. Après analyse, les autorités et le comité de l'ECHA vont déterminer si les risques peuvent être gérés ou non. Si une substance présente des risques qui ne peuvent être gérés, la substance peut être interdite. Les autorités peuvent aussi décider de restreindre l'utilisation d'une substance ou d'imposer une autorisation préalable.

1.6.7 CIHEF (Comités Interprofessionnels des Huiles Essentielles Françaises)

1.6.7.1 Présentation (46)

Le CIHEF est le Comité Interprofessionnel des Huiles Essentielles Françaises. Il a été créé en 1997 et réunit les professionnels de l'industrie des huiles essentielles que ce soit des fabricants ou des importateurs.

Les missions du CIHEF sont :

- **Développer l'utilisation des huiles essentielles françaises sur le marché mondial :**

- En limitant la fluctuation des cours à la production sur le moyen terme,
- En centralisant les statistiques permettant la connaissance de l'offre et de la demande,
- En menant une politique visant à adopter l'offre à la demande,
- En limitant, en cas de surproduction, les volumes mis en marché

- **D'étudier et de promouvoir toutes mesures d'ordre économique, scientifique et technique visant à améliorer la compétitivité et la qualité de la production française**
- **De favoriser la promotion de la mise en marché des huiles essentielles dont l'Interprofession a la charge.**

En France, 90 distilleries produisent une huile essentielle soumises au règlement REACH. Actuellement les consortia sont :

- Le consortium « linalol/linalyl acetate » : dans lequel sont élaborés les dossiers des huiles essentielles de lavandin, lavande, sauge sclérée, basilic, shiu, coriandre, lavandin concrète, clary sage concrete,
- Le consortium Pin : dans lequel sont élaborés notamment les dossiers des huiles essentielles de pin sylvestre, de cyprès et huile de cade.

Le CIHEF a deux rôles principaux dans le consortium linalol/linalyl acetate : il coordonne le consortium.

1.6.7.2 Les activités du CIHEF :

Les activités portent autour de 5 thèmes :

- Productions et marchés : le CIHEF s'est donné pour mission de valoriser les huiles essentielles françaises dans le monde. La réunion de plusieurs professions autour des huiles essentielles permet une meilleure connaissance du marché.
- Recherche et innovation : le CIHEF a de nombreux partenaires dans la recherche comme le CRIEPPAM (Centre Régionalisé Interprofessionnel d'Expérimentation en Plantes à Parfum, Aromatiques et Médicinales). Il participe aussi de façon financière.
- Règlementation : le site du CIHEF offre de nombreuses plaquettes d'information concernant l'étiquetage, l'enregistrement, les fiches de données de suivi.
- Développement durable : En 1987 le comité du développement et de l'environnement a proposé une définition du développement durable paru dans le rapport Brundland (47) :

Le CIHEF et FranceAgriMer se sont associés en 2007 dans le but de créer un développement durable des huiles essentielles de lavande et de lavandin.

Pour cela, les 2 associations ont créé un groupe de travail réunissant les principaux acteurs de la filière.

En 2008 le ministre de l'Agriculture et de la Pêche ont signé la charte élaborée par le Censo.

- Promotion et communication

Le CIHEF participe à de nombreuses manifestations et participe à l'élaboration de nombreuses plaquettes explicatives autour des huiles essentielles.

1.6.8 EFEO (European Federation of Essential Oils) (48)

EFEO est l'acronyme pour European Federation of Essential Oils. Cette Fédération a été fondée en 2002 par un groupe de 47 participants représentant l'ensemble des métiers (fabricants, fournisseurs) autour des huiles essentielles.

La fédération a pour but de « *représenter, protéger et promouvoir les intérêts de la production et du commerce des huiles essentielles et des produits apparentés en Europe.* » Pour cela elle participe à de nombreux événements dans le monde et organise des conférences. Le EFEO est une fédération qui soutient la réglementation REACH.

1.7 Labels

Les labels bio sont devenus dans la population française un gage de qualité et de sécurité. De plus en plus de personnes se tournent vers le bio que ce soit en alimentation ou en cosmétologie, le marché est en progression.

Cette envie de se tourner vers le naturel vient entre autres des polémiques apparues dans les cosmétiques avec l'utilisation du parabène ou bien des silicones.

Il existe plusieurs labels bio avec chacun un cahier des charges différents.

Les critères communs des labels bio :

- De préférer l'utilisation de matières premières naturelles
- Interdiction d'utiliser des produits issus de la pétrochimie
- Interdiction des OGM
- Interdiction des tests sur les animaux

1.7.1 Norme ISO 16128 (49)

L'apparition de labels bio augmente. Chaque label a des normes et des cahiers des charges qui diffèrent. En plus de ces labels, est apparue en 2018 la norme iso 16128 créé par l'ISO. Cette

norme a pour but de définir les : « *lignes directrices relatives aux définitions techniques et aux critères applicables aux ingrédients et produits cosmétiques naturels et biologiques* ». Ce n'est pas une loi, ni un label, ni un cahier des charges. Elle a été publiée en deux parties :

- En 2016 : norme 16128-1 : définitions des ingrédients : naturels, biologiques, minéraux et leurs dérivés.
- En 2017 : norme 16128-2 : calculs des indices naturels », « d'origine naturelle », « biologique », « d'origine biologique » : liste des ingrédients et produits.

Norme iso 16128-1

La première partie est une définition des termes utilisés dans la deuxième partie de la norme. Elle distingue quatre types d'ingrédients : biologique, dérivé biologique, naturel et dérivé naturel.

- **L'ingrédient naturel** : *les ingrédients cosmétiques obtenus exclusivement à partir de végétaux, d'animaux, de micro-organismes ou de minéraux, y compris les ingrédients obtenus à partir de ces matériaux résultant de procédés physiques (tels que broyage, séchage, distillation), de réactions de fermentation existant dans la nature et conduisant à des molécules existant à l'état naturel, et d'autres modes opératoires de préparation [...] sans intention de modifier chimiquement l'ingrédient [...]*
- **L'eau est considérée comme un produit naturel**
- **Ingrédients non naturels** : « *ingrédients dont une proportion supérieure ou égale à 50 % de la masse moléculaire est issue de combustibles fossiles, ou tout autre ingrédient n'entrant dans aucune des catégories définies dans les présentes lignes directrices* »
- **Ingrédients biologiques** : *Ingrédients naturels issus de l'agriculture biologique et qui doivent répondre aux critères biologiques du pays considéré*
- Les solvants sont divisés en 2 parties :
 - **Les solvants ingrédients** : sont présents dans le produit final, ils sont compris dans le calcul des indices.
 - **Les solvants de procédé** : sont éliminés pendant le processus de fabrication, ils ne sont pas inclus dans le calcul des indices.

La norme attribue à chaque ingrédient 4 indices : l'indice naturel, l'indice d'origine naturelle, l'indice biologique et l'indice d'origine biologique.

Norme iso 16128-2

Cette deuxième partie permet de calculer l'indice des ingrédients. Le résultat obtenu de ces calculs se situent entre 0 et 1 . 1 signifie que l'ingrédient correspond parfaitement à la définition et 0 signifie que le produit ne correspond pas à la définition (donc il n'appartient pas à la catégorie des ingrédients naturels, d'origine naturels, biologiques ou d'origine biologiques,

d'après la définition de la partie 1 de la norme). Si l'ingrédient est complexe comme un extrait de plante l'indice devra être calculé. Par exemple une huile végétale a les indices suivants :

- Indice naturel : 1
- Indice d'origine naturelle : 1
- Indice biologique : 1
- Indice d'origine biologique : 1

Une fois le calcul des indices effectués pour chaque ingrédient, il est possible de calculer le contenu du mélange en obtenant un pourcentage.

Ce résultat en pourcentage est noté sur l'étiquette. Elle permet aux consommateurs de connaître le pourcentage d'ingrédients biologiques dans le produit.

L'avantage de la mise en place de cette norme est l'harmonisation de la définition d'un produit bio à l'échelle mondiale contrairement aux labels qui ont une portée européenne. De plus cela permet une dépendance des marques vis-à-vis des labels.

En France, les consommateurs sont de plus en plus avisés sur le bio. La mise en place de cette norme est vue de façon plutôt négative avec la peur de faire la promotion du « greenwashing ».

Le greenwashing est un terme utilisé par les labels bio comme *effort de communication des entreprises sur leurs avancées en termes de développement durable, avancées qui ne s'accompagnent pas de véritables actions pour l'environnement.* » c'est un terme anglais avec la contraction du mot green qui signifie vert et brainwashing qui signifie lavage de cerveau.

Même si cette norme a été élaborée avec de nombreux experts dans le domaine, elle est souvent remise en cause par les labels bio. Les faits dénoncés par les labels sont :

- **La définition des produits naturels.** Dans la norme un ingrédient est considéré comme naturel lorsqu'il est composé au minimum de 50% de matières premières naturelles. Pour le label Cosmebio « *un ingrédient naturel à moitié est un non-sens* ».
- **L'absence de listes d'ingrédients.** La norme n'étant pas un cahier des charges, aucun ingrédient n'est interdit. Dans les labels bio, les produits souvent décriés sont les dérivés du pétrole et les silicones autorisés dans la norme.
- **L'absence d'organismes de contrôle.** Aucune organisation n'est prévue par la norme pour contrôler les fabrications et les fournisseurs d'ingrédients. La norme se base sur la bonne foi des entreprises.
- Enfin le dernier argument est **l'encouragement au greenwashing.**

1.7.2 COSMOS (50)

COSMOS (Cosmetic Organic Standard) est un référentiel international regroupant les principaux certificateurs européens : le BDIH en Allemagne, Cosmebio et Ecocert en France, ICEA en Italie et la Soil Association au Royaume-Uni..Ces derniers se sont rencontrés en 2002 et en janvier 2010 le référentiel COSMOS fut publié et rendu officiel.

En 2019, un nouveau référentiel COSMOS définissant les produits cosmétiques naturels et biologiques est sorti. Il encourage le procédé de consommation durable et propose des règles à suivre dans le but d'assurer la protection humaine et l'environnement. Ces règles sont :

- Promouvoir l'utilisation de produits issus de l'agriculture biologique et respecter la biodiversité
- Utiliser de façon responsable les ressources naturelles et respecter l'environnement
- Utiliser des procédés de transformation et de fabrication propres et respectueux de la santé humaine et de l'environnement
- Intégrer et développer le concept de "chimie verte".

COSMOS est responsable de deux labels « COSMOS organic » et « COSMOS Natural ».



- « COSMOS Organic »(51)

Sur le total du produit, limitation de l'origine pétrochimique (liste d'ingrédients autorisés avec dosage maximal), ce qui revient *in fine* à environ **95% minimum d'ingrédients d'origine naturelle**.

95% minimum d'ingrédients bio sur l'ensemble des ingrédients pouvant être bio (tels que les végétaux, la cire d'abeille, le lait...)

20% minimum d'ingrédients bio sur le total du produit (10% pour les produits à rincer et minéraux)

L'eau et les minéraux sont considérés comme non bio car on ne les cultive pas.

- COSMOS Natural



Sur le total du produit, limitation de l'origine pétrochimique (liste d'ingrédients autorisés avec dosage maximal), ce qui revient *in fine* à environ **95% minimum d'ingrédients d'origine naturelle**.

Les exigences de ces labels permettent de promouvoir l'utilisation de l'agriculture biologique.

On retrouve certaines marques d'huiles essentielles qui sont labelisés COSMOS en France notamment la marque PURESENTIEL® (52)

1.7.3 Label AB(53)



Le label Agriculture biologique a été créé afin d'améliorer la qualité des sols, de l'eau et des végétaux et des animaux de façon durable et de développer la biodiversité afin d'assurer la durabilité de l'agriculture. Il est régi par le règlement 834/2007. Ainsi le label impose certaines règles comme :

- L'interdiction de certaines pratiques comme l'utilisation des OGM (Organisme Génétiquement Modifié), de pesticides, et d'engrais chimiques
- Tous les opérateurs de la branche (producteurs, transformateurs, grossistes, importateurs, etc.) sont contrôlés une fois par an par un organisme certificateur
- Les produits doivent contenir au moins 95 % d'ingrédients provenant de l'agriculture biologique.
- Le logo « euro feuille » est obligatoire depuis le 1^{er} juillet 2010 sur les produits préemballés. Les matières premières doivent être visibles sur le même champ visuel que le logo.



En ce qui concerne plus spécifiquement les huiles essentielles il est important de noter que ce label ne se préoccupe que du mode de culture. Cela ne prend pas en compte le mode de distillation. Ce label seul n'est pas un critère de qualité de l'huile essentielle mais garantit d'une matière première issue de l'agriculture biologique.

1.7.4 Label ECOCERT (54)

ECOCERT a été fondé en 1991. C'est un organisme qui est certificateur des produits issus de l'agriculture biologique. C'est un des labels qui est intégré dans le label COSMOS. Cet organisme détient plusieurs certifications qu'elles soient privées ou publiques. ECOCERT dispose d'un réseau sur 130 pays. Il vérifie sur le terrain le respect du cahier des charges.

(55)ECOCERT est certificateur du label de l'agriculture biologique européen que l'on peut retrouver sur les produits français. ECOCERT est aussi certificateur aux Etats-Unis avec le label agriculture biologique USA et au Japon avec le label agriculture biologique Japon.



FIGURE 10 : *Principales certifications demandées dans le monde.*

1.7.5 Mention HEBBD (Huile Essentielle Botaniquement et Biochimiquement Définie) et mention HECT (Huiles Essentielles Chémotypées) (5)

Comme son nom l'indique c'est un label qui est spécifique des huiles essentielles. Les plantes utilisées sont clairement identifiées. Une analyse de chromatographie en phase gazeuse et de spectrométrie de masse est utilisée afin de déterminer le chémotype. *Ces huiles sont 100% pures, 100 % naturelles et 100% totales. 100% pure signifie que l'huile n'est pas contaminée par un composant appartenant à une autre huile essentielle. Une huile est appelée totale quand la totalité des fractions ont été récupérées lors de la distillation.*

Ces deux labels sont créés par des organismes privés ce qui signifie qu'ils ne bénéficient pas d'un contrôle certificateur externe.

Conclusion

La réglementation des huiles essentielles est très complexe. Il existe plusieurs législations selon le statut encadrant leur commercialisation. En effet, elles peuvent avoir des statuts différents qu'elles soient utilisées seules ou incorporées dans un produit : médicament, dispositif médical, parfum, cosmétique, insecticide etc...

Ce qui est important de retenir est qu'une huile essentielle entrant dans la composition d'un médicament appartient au monopole pharmaceutique et est sous la législation de l'ANSM. Une huile essentielle considérée comme complément alimentaire est sous la législation de la DGCCRF. La mention spécifique « **Ne pas utiliser avant exposition au soleil** » doit apparaître sur le conditionnement pour les huiles essentielles photosensibilisantes. Une huile essentielle entrant dans la composition d'un cosmétique est régie par le règlement 1223/2009. Les molécules photosensibilisantes font parties des substances à indiquer sur l'emballage des cosmétiques en raison de leur potentiel danger. L'IFRA élabore les codes de bons usages des cosmétiques mais ne se soustrait pas à la réglementation.

Les labels ne sont pas obligatoires dans la commercialisation d'une huile essentielle. La mention HEBBD n'est pas obligatoire mais est fortement recommandée pour une utilisation thérapeutique (56) car c'est cette mention spécifique des huiles essentielles et le label AB qui certifié d'une matière première d'origine biologique.

Le Bio est-il meilleur pour la santé ? (57)

Malgré l'augmentation des ventes globales des huiles essentielles ; la part du marché bio reste constante, oscillant entre 36 et 38% (figure11) (24).

2012	2013	2014	2015	2016
37 %	36 %	36 %	37 %	38 %

FIGURE 11 :Part du bio dans les huiles essentielles unitaires en France (58)

Il est indéniable que les produits portant un label bio ont une bien meilleure image que les produits non bio pour le grand public. Cependant un article publié dans l'« actualités pharmaceutiques » relativise.

Le premier fait la mention « non testé sur les animaux » apposée sur les produits bio ; or depuis la directive 2003/15/CE1 tous les produits cosmétiques ont interdiction d'être testés sur les animaux.

« Conformément à la directive 86/609/CEE et à la directive 93/35/CEE, il est essentiel que l'objectif de la suppression de l'expérimentation animale visant à l'élaboration de produits cosmétiques soit poursuivi et que l'interdiction de telles expérimentations devienne effective sur le territoire des États membres. »(59).

Cette mention sous-entend une interdiction de test sur les animaux seulement sur les produits bio et non sur les produits non labellisés bio. Cela forme une sorte de tromperie pour le consommateur.

Les labels bio font aussi pour la plupart une restriction de certaines substances jugées dangereuses pour la santé et/ou l'environnement.

On peut prendre par exemple les macrogols, confondus avec certains éthers de glycols reconnus pour avoir une toxicité sur la reproduction ou bien encore la vaseline, la paraffine et la paraffine liquide totalement inertes et sans pénétration cutanée. Ce sont des produits sans danger.

Les huiles essentielles sont très souvent utilisées dans les produits bio, or nous verrons tout au long de cette thèse qu'elles peuvent être très allergisantes et responsables de réaction de photosensibilisation.

Cependant, la venue des labels bio a donné envie aux consommateurs d'être plus soucieux des produits qu'ils utilisent ainsi que de la répercussion sur l'environnement. Cela a donné naissance à ce que l'on nomme la « chimie verte » (13).

PARTIE 2 : PHOTSENSIBILISATION

2 La photosensibilisation et effet sur la peau

2.1 Physiologie et effets sur la peau

2.1.1 Généralités (60) (61) (62)

La peau est un organe particulier avec des fonctions physiologiques, biologiques et sociales.

Notre corps est soumis en permanence aux changements de température, à la déshydratation, aux agressions par des pathogènes et des substances chimiques. C'est le premier protecteur contre ces agressions.

C'est un organe doté de nombreux récepteurs sensibles à la chaleur, au froid, à la douleur, aux vibrations ce qui nous permet d'obtenir des informations sur l'environnement et de réagir de façon appropriée.

La peau est aussi une vitrine de l'individu. Elle dévoile nos émotions : par sa couleur en devenant rouge par la colère ou blanche par la peur. Elle renseigne aussi sur l'origine ethnique selon la couleur qui constitue parfois un critère de beauté : en Occident la population préfère avoir une peau bronzée tandis qu'en Asie une peau claire est plus appréciée. Son aspect nous renseigne aussi sur l'état de santé. Elle est aussi soumise à des critères de beauté comme l'apparition de vergetures, de cellulite et de plis avec le temps.

La peau est la barrière qui protège l'organisme du monde extérieur. C'est le plus grand organe du corps humain avec en moyenne 2m^2 pour 5 kilos. La peau a deux fonctions principales : Assurer des échanges entre le reste de l'organisme et l'extérieur et protéger l'organisme des agressions extérieures.

La peau est constituée de trois parties distinctes. De l'extérieur vers l'intérieur on trouve l'épiderme, le derme et l'hypoderme (figure 12).

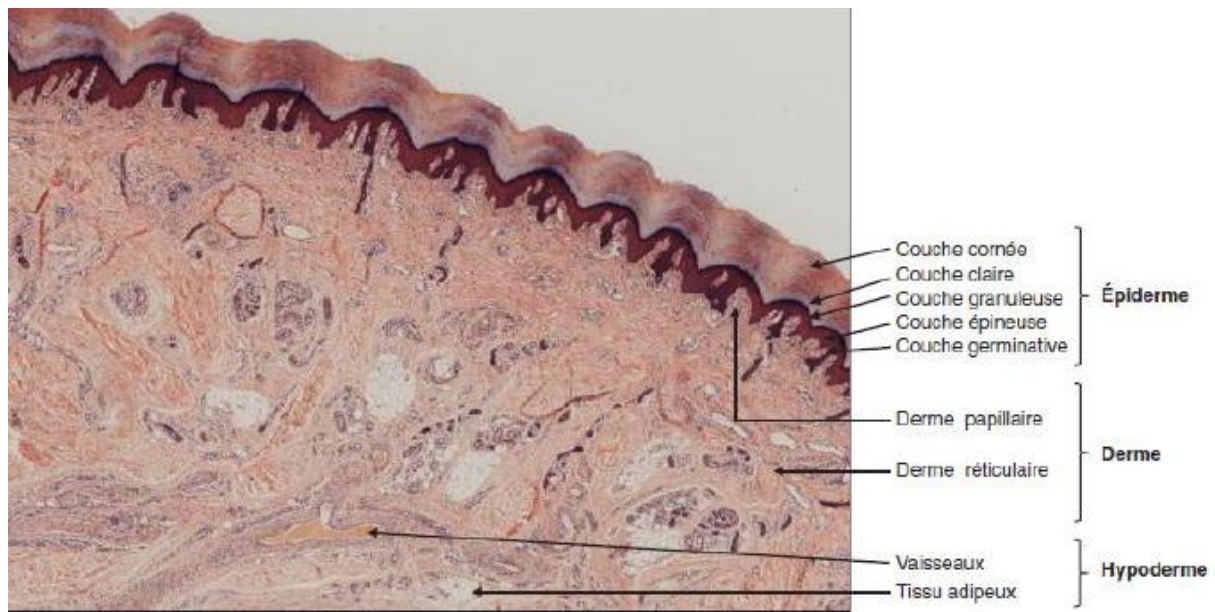


FIGURE 12 : Les 3 couches de la peau (63)

Nous allons à présent voir l'histologie de cet organe.

2.1.2 L'épiderme

L'épiderme est la couche la plus externe de la peau. C'est un tissu avasculaire. Son épaisseur varie de 1 à 4 millimètres en moyenne selon la zone sur le corps. Elle est plus fine au niveau des paupières avec 0.1 millimètre d'épaisseur et plus épaisse au niveau des paumes des mains et des pieds. C'est un épithélium stratifié pavimenteux c'est-à-dire qu'il est composé de plusieurs couches de cellules aplaties dont seulement une seule est en contact avec la lame basale ou germinative (62).

L'épiderme est constitué à 80 % par des kératinocytes. Il est composé de 5 couches, de la partie inférieure à supérieure (figure 13) : la couche germinative, la couche épineuse, la couche granuleuse, la couche claire et enfin la couche cornée.

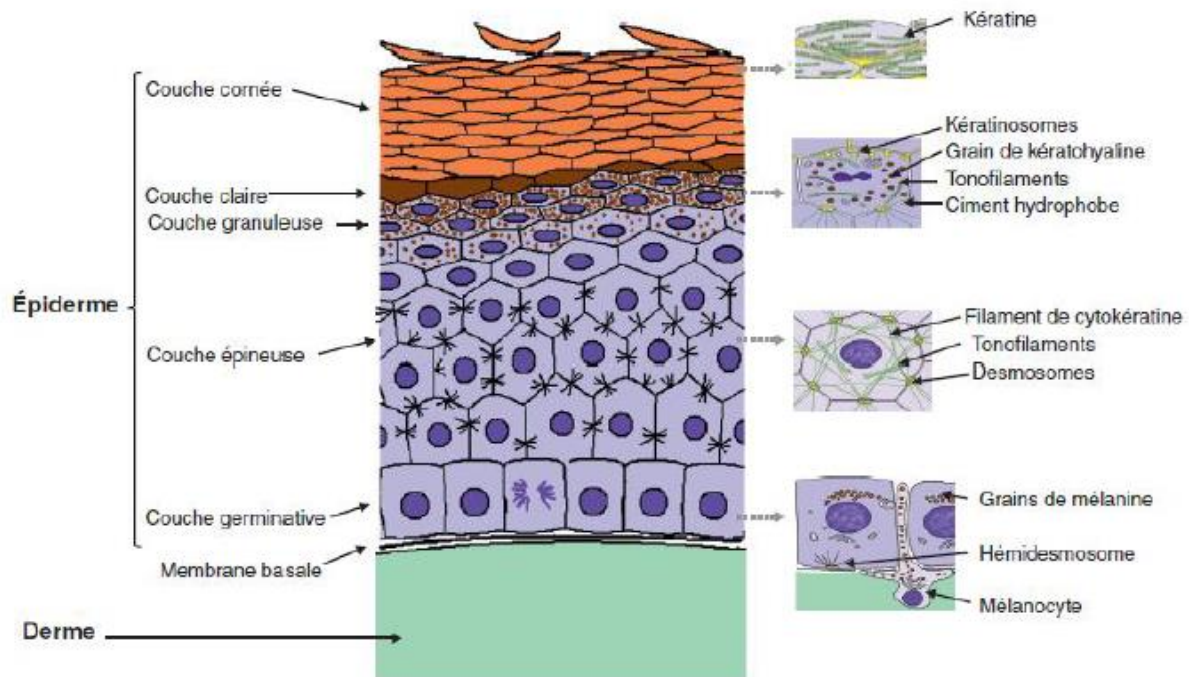


FIGURE 13 : schéma représentant les 5 couches de l'épiderme (63)

2.1.2.1 Les couches de l'épiderme

- **La couche germinative ou couche basale** (64) (63)

C'est la couche la plus profonde de l'épiderme. Elle est formée d'une seule assise de cellules épithéliales cubiques avec un noyau ovoïde. Elles sont en contact avec la membrane basale via les hémidesmosomes. Ce sont les cellules les moins différenciées de l'épiderme. Ces cellules sont responsables à la fois de la synthèse des protéines d'adhésion (qui constituent les desmosomes, hémidesmosomes) et du renouvellement de l'épithélium. En effet, ces cellules sont localisées au fond des crêtes épidermiques et dans les tiges folliculaires afin d'être protégées des divers traumatismes notamment les rayons UV. On trouve aussi des grains de mélanine afin de protéger le noyau des cellules des ultraviolets.

- **La couche épineuse** (64) (63)

La couche épineuse est composée de 5 à 6 assises de kératinocytes. Leur noyau, de forme arrondie est toujours présent. Les kératinocytes sont reliés par de nombreux desmosomes ce qui donne à cette couche une forte cohésion.

Notons que la couche basale et la couche épineuse forment la couche de Malpighi, terme retrouvé parfois dans certaines publications.

- **La couche granuleuse (64)**

Les kératinocytes forment 2 à 5 assises. Le noyau des cellules commence à se dégénérer. Dans cette couche, les grains de kératohyaline commencent à apparaître au sein des cellules. Il s'agit de précurseurs de la matrice filamenteuse de la couche cornée. C'est un compartiment de sécrétions dans lequel organites cytoplasmiques et corps lamellaires déversent leur contenu lipidiques et leurs protéines dans le milieu intercellulaire. Ces derniers déversés ont un rôle protecteur en formant un ensemble un réseau hydrophobe. Certaines de ces protéines vont former une partie des cornéocytes. Il y a aussi des protéases et des inhibiteurs enzymatiques qui interviennent dans la desquamation physiologique de la peau.

- **La couche claire (64)**

La couche claire se trouve uniquement dans les parties épaisses de la peau. Les kératinocytes n'ont plus de noyau et forment 2 à 5 assises comme dans la couche granuleuse.

- **La couche cornée (64) (65)**

La couche cornée ou *stratum corneum* est formée principalement de 80% de kératinocytes. Ces cellules forment un empilement de 15 à 20 assises cellulaires. C'est une couche en perpétuelle renouvellement dû à la desquamation. Le renouvellement se fait par la montée des kératinocytes venant de la couche basale. Il faut environ 2 semaines pour que les kératinocytes se renouvellent. Au fur et à mesure de leur montée dans la couche cornée, les kératinocytes perdent leurs fonctions de prolifération pour entrer dans la phase de différenciation. A leur arrivée dans la couche cornée, les kératinocytes se transforment en cornéocytes, ils perdent leurs noyaux et s'aplatissent. Les cornéocytes sont reliés entre eux par des jonctions serrées faites de lipides et des desmosomes appelés cornéodesmosomes.

2.1.2.2 Les cellules de l'épiderme

Voyons plus en détail les principales cellules de l'épiderme : les kératinocytes et les mélanocytes ainsi que leurs rôles au sein de l'épiderme. Nous détaillerons aussi les cellules de Langerhans et de Merkel.

- **Les kératinocytes (64) (63)**

Les kératinocytes sont les cellules les plus présentes dans l'épiderme. Elles représentent 80% des cellules totales. Leur rôle principal est de former une couche protectrice semi-perméable. Pour cela, les kératinocytes synthétisent la kératine. Au niveau de la peau la kératine est riche en lipides, pauvre en cystine et en soufre et de consistance molle, en revanche, elle est pauvre en lipides et riche en cystine et en soufre au niveau des poils et des ongles et est dure.

Les kératinocytes accumulent la mélanine produit par les mélanocytes, cela leur confère un pouvoir protecteur vis-à-vis des ultraviolets.

La kératine est un assemblage de dimères composé d'une kératine de type I acide et une kératine de type II basique. Les dimères vont ensuite s'assembler en tétramères et ainsi de suite de sorte à former des filaments de kératine.

- **Les mélanocytes** (63) (61)

Les mélanocytes représentent la deuxième population après les kératinocytes soit environ 5 à 10 % des cellules totales de l'épiderme. Ils se situent dans la couche basale. Ils ont deux rôles principaux : la synthèse de la mélanine qui sert de protection contre les ultraviolets et le rôle de pigmentation de la peau et des cheveux. Le nombre de mélanocytes varie selon la localisation.

On retrouve les mélanocytes au niveau de la peau des follicules pileux mais aussi dans certains organes sensoriels comme la rétine ou l'oreille interne.

Dans la peau, les mélanocytes sont en contact avec les kératinocytes de l'épiderme et avec les fibroblastes du derme. Les mélanocytes sont en contact avec environ 36 kératinocytes et forment ce que l'on appelle une unité épidermique de mélanisation.

- **Point sur la mélanogénèse** (66) :

La mélanine est le principal pigment de la peau. D'autres facteurs ont un rôle minoritaire sur la couleur de peau comme des pigments exogènes (β -carotène), l'hémoglobine ou bien l'épaississement de la peau (figure 14).

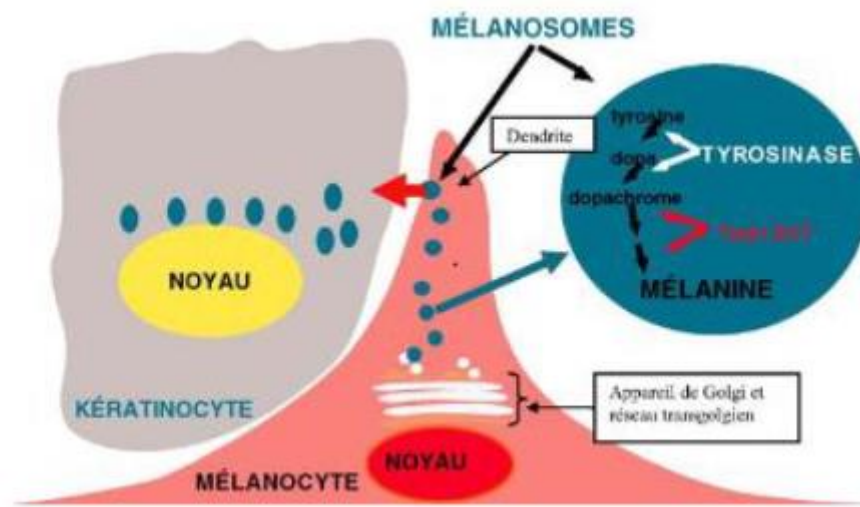
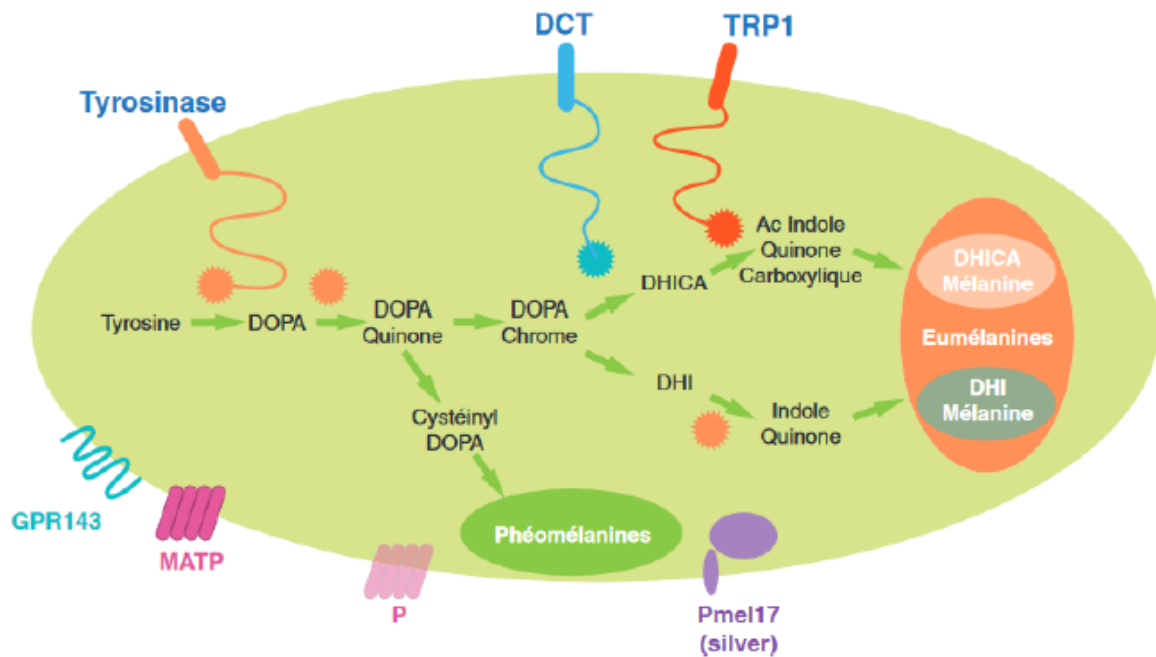


FIGURE 14 : *Du mélanocyte au kératinocyte. La mélanine est transportée par les mélanosomes vers les kératinocytes.* (66)

Les mélanocytes contiennent des organites appelés mélanosomes. Ces mélanosomes proviennent de l'appareil de Golgi et du réticulum endoplasmique. Ils contiennent de nombreuses enzymes notamment celles en action dans la mélanogénèse. La mélanine est produite à l'intérieur des mélanosomes à partir de la L-tyrosine transformée par la tyrosinase en L-DOPA puis en dopaquinone. Puis selon l'intervention des différentes enzymes il y aura synthèse d'eumélanines ou de phaeomélanines. Ces deux types de mélanine sont présents chez tous les Hommes dans des proportions différentes (figure15).

L'eumélanine a un pouvoir absorbant 1000 fois supérieur à la phaeomélanine. Néanmoins, ces deux types de mélanines vont empêcher la formation de radicaux libres qui peuvent endommager l'ADN.



La détermination du phototype est une donnée utilisée dans de nombreux domaines en dermatologie. En 1975 Fitzpatrick a établi une classification selon l'ethnie, la sensibilité au soleil et le bronzage (tableau I).

TABLEAU I : Les différents phototypes

<i>Phototype</i>	Type de peau	Bronzage	Coup de soleil
<i>Type 1</i>	Très claire	Jamais	Toujours
<i>Type 2</i>	Claire	Rare	Fréquent
<i>Type 3</i>	Claire à mat	Hâlé	Parfois
<i>Type 4</i>	Très mate	Foncé	Rare
<i>Type 5</i>	Brune	Très foncé	Exceptionnel
<i>Type 6</i>	Brune	Noir	Jamais

Plus un individu produit de mélanine, plus il est protégé des UV. Ainsi les individus appartenant au phototype 6 sont moins à risque d'avoir un coup de soleil qu'une personne de phototype 1.

- **Les cellules de Langherans** (57) (63) (65)

On trouve en troisième position les cellules de Langherans qui représentent 3 à 5 % des cellules épidermiques. Ce sont des cellules dendritiques. Elles ont pour rôle de présenter les antigènes aux lymphocytes T afin d'enclencher la réponse immunitaire. Produites au niveau des organes hématopoïétiques, elles migrent au niveau de la couche épineuse mais elles possèdent des prolongements qui s'étendent sur toutes les couches de l'épiderme. Ces cellules n'ont pas de rôle de protection contre les ultraviolets car elles ne possèdent pas de mélanine.

- **Les cellules de Merkel** (62) (63) (65)

Les dernières cellules présentes dans l'épiderme sont les cellules de Merkel. Elles se situent au niveau de la couche basale et des follicules pileux. Ce sont des mécanorécepteurs responsables de la sensibilité fine. Leur nombre varie selon la localisation : elles sont surtout présentes au niveau des paumes et les lèvres.

2.1.3 Le derme (70) (63) (71)

Le derme est la partie intermédiaire de la peau. Il mesure de 1 à 2 millimètres d'épaisseur selon l'emplacement. C'est le tissu conjonctif de soutien de la peau. Il a le rôle de charpente structurelle de la peau et de protection contre les chocs mécaniques. Il est composé de vaisseaux sanguins et lymphatiques, de nerfs ainsi que des glandes annexes. C'est un tissu conjonctif formé d'une importante matrice extra cellulaire synthétisée par les fibroblastes et les fibrocytes. On y retrouve également plusieurs types de cellules : les adipocytes et des cellules provenant de la moëlle hématopoïétique comme les macrophages, les mastocytes et les cellules dendritiques.

La matrice extra cellulaire est composée principalement de fibres élastiques et collagènes et d'une substance amorphe. Cette composition donne sa fonction élastique au derme.

D'autre part, le derme est composé de deux zones sans frontières définies, le derme papillaire et le derme réticulaire :

- **Le derme papillaire** : constitue la couche superficielle. Elle est très vascularisée, cela permet de nourrir l'épiderme qui est avasculaire, en oxygène et nutriments au niveau de la couche basale. C'est un tissu conjonctif composé de fibres de collagène, de fibres élastiques, de cellules et de substance amorphe. L'ensemble des fibres élastiques et des fibres de collagène forment un réseau lâche. Les fibres sont reliées perpendiculairement à la membrane basale. Notons que les terminaisons nerveuses, les thermorécepteurs et les mécanorécepteurs sont aussi présents dans cette couche.
- **Le derme réticulaire** est la couche la plus en profondeur. Elle est formée d'un réseau de fibres de collagène plus dense que le derme papillaire qui forme un réseau multidirectionnel parallèle à la surface de l'épiderme ce qui procure la résistance de la peau. On retrouve aussi de petites artérioles et de petites veinules ainsi que les follicules pilo-sébacés et les canaux excréteurs des glandes sudorales.

2.1.4 La jonction dermo-épidermique(63)

La zone dermo-épidermique permet l'adhérence et les échanges entre l'épiderme et le derme. Cette zone comprend :

- **Les hémidesmosomes** : qui permettent l'adhérence des cellules germinatives à la membrane basale via les intégrines.
- **La membrane basale** : interface entre l'épiderme et le derme. Elle fait la jonction entre les cellules germinatives et le derme.

2.1.5 L'hypoderme (71)

L'hypoderme est la partie la plus profonde de la peau. Elle constitue la couche de graisse plus ou moins épaisse selon les individus. L'hypoderme est un ensemble de lobules nommé adipocytes reliés par des fibres assurant la nutrition. Cette couche a pour fonctions la résistance aux chocs et la résistance au froid.

2.1.6 Les fonctions de la peau (62)

Les fonctions de la peau sont multiples et souvent méconnues.

- **Maintien de la température corporelle** : la sueur sécrétée à la surface de l'épiderme permet un rafraîchissement en cas de chaleur. La graisse contenue dans l'hypoderme permet une isolation et une résistance au froid.
- **Barrière de protection** : la peau est un organe qui assure une protection mécanique contre les agressions extérieures. Ces agents extérieurs sont nombreux, on peut citer entre autres les UV, les pathogènes comme les virus les bactéries et les champignons.
- **Organe sensoriel** : la peau est dotée de nombreuses terminaisons nerveuses notamment au bout des doigts. Cela nous permet d'appréhender le monde extérieur par le toucher. Les terminaisons nerveuses nous permettent de ressentir la chaleur et la douleur. Il existe différents types de neurorécepteurs :
 - Des terminaisons nerveuses amyéliniques du système nerveux autonome destinées aux vaisseaux et aux annexes épidermiques ;
 - Des terminaisons nerveuses de la sensibilité ;
 - Des terminaisons nerveuses libres ;
 - Les cellules de Merkel de l'épiderme forment un réseau de terminaisons nerveuses ;
 - D'autres cellules forment aussi un réseau de terminaison nerveuse comme les corpuscules de Meissner, de Vater-Pacini et Krause et de Ruffini. Ces corpuscules forment des calibres nerveux de plus en plus gros du derme papillaire à l'hypoderme ;
 - Dans l'épiderme se trouvent aussi des terminaisons libres. Il y a les mécanorécepteurs C sensibles à la pression, les thermorécepteurs, des nocirécepteurs sensibles au pincement, à la piqure et aux températures supérieures à 40°C et inférieures à 20°C.
- **Organe immunitaire** : la peau est un organe qui a pour rôle de protéger l'organisme. Cette protection n'est pas seulement physique mais aussi immunitaire. De nombreuses

cellules appartenant au système immunitaire se trouvent dans la peau. Les cellules de Langerhans sont présentatrices d'antigènes. Ces cellules vont capturer les antigènes dans le derme puis vont migrer jusqu'au système lymphatique et présenter l'antigène au lymphocyte T CD4+. Les kératinocytes sont aussi capables d'activer le système immunitaire. Ce sont des cellules capables d'exprimer les antigènes HLA de classe II. De plus les kératinocytes produisent de nombreuses cytokines pro-inflammatoires.

- **Organe de vascularisation** : la peau contient un véritable réservoir de vaisseaux sanguins situé dans le derme. Ce réservoir représente environ 10% du sang chez l'adulte. Les vaisseaux jouent aussi sur la thermorégulation, ils se contractent en cas de froid et se dilatent en cas de chaleur.
- **Synthèse de la vitamine D (1)** : la peau participe à la synthèse de la vitamine D sous exposition au soleil. C'est une vitamine indispensable à l'homéostasie calcique. Elle a deux apports : alimentaires et via sa synthèse par l'organisme. La synthèse se fait dans le derme, ses précurseurs sont le cholestérol et le 7-déshydro-cholestérol, sous l'influence des UVB, ces précurseurs vont se transformer en pro-vitamine D3. Plusieurs réactions auront lieu notamment dans les reins pour aboutir au final à la 1.25-dihydroxy vitamine D3. Cette synthèse varie selon l'exposition au soleil mais d'autres critères entrent en compte (figure 16) :
 - La pigmentation : la mélanine est un pigment qui forme un écran solaire naturel, plus l'individu produit de la mélanine et plus la synthèse de vitamine D diminue (72).
 - L'obésité diminue la synthèse
 - L'âge : les apports sont souvent diminués en raison d'une diminution d'exposition. Cela peut entraîner de graves problèmes comme l'ostéoporose (73).

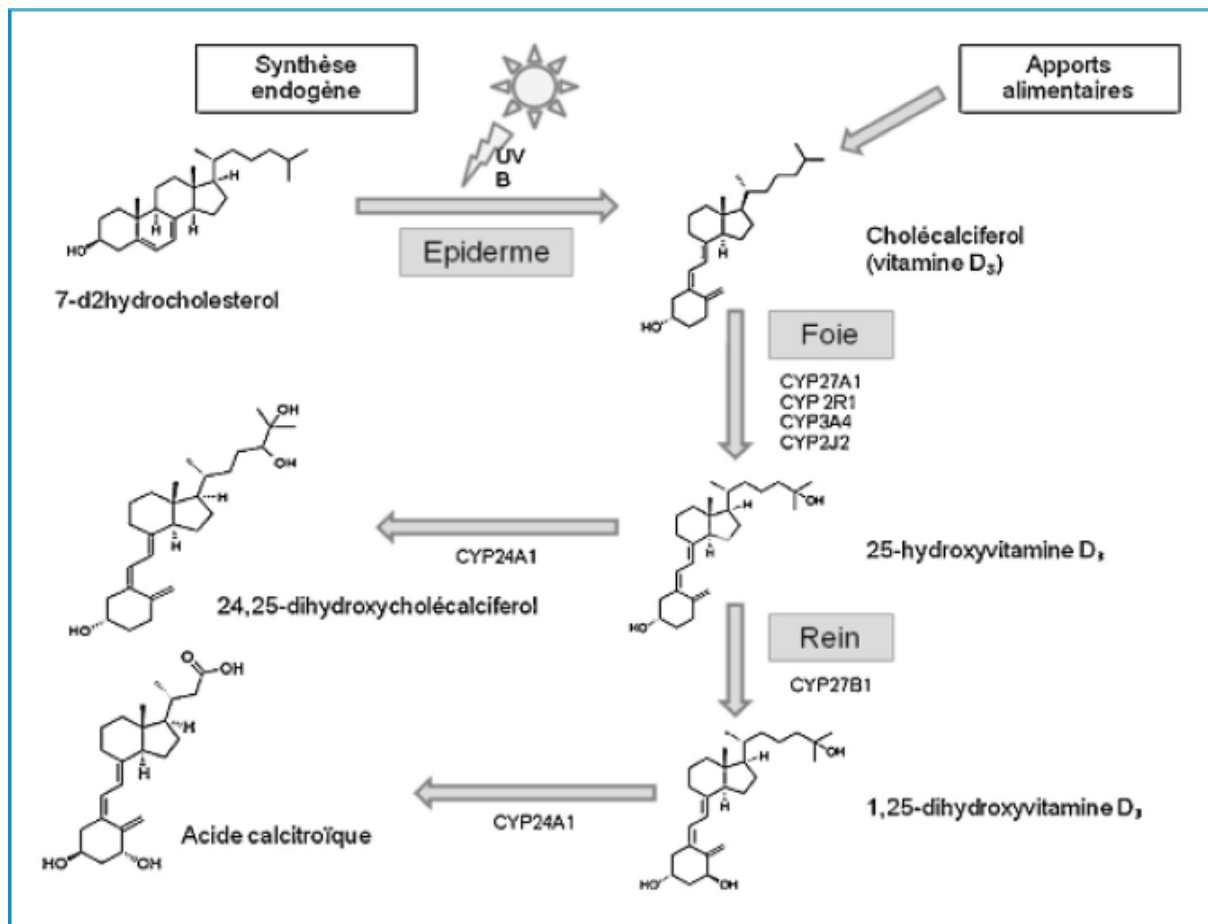


FIGURE 16 : Synthèse de la vitamine D (1)

2.1.7 Les glandes annexes de la peau (63) (74)

Les annexes cutanées sont classées en glandes et phanères. Les glandes cutanées sont :

- Les glandes sudoripares : divisées en glandes eccrines et apocrines
- Les glandes sébacées

Et les phanères cutanés sont représentés par les poils et les ongles.

• Poils et follicules pilo-sébacés

Les poils sont des dérivés de la kératinisation, le follicule est composé du poil et ses gaines, du muscle arrecteur du poil et ses glandes sébacées.

- Le poil et ses gaines : le poil est recouvert d'une gaine dérivée de l'épithélium. Cette gaine protège le poil. Cette gaine est composée de la gaine externe et de la gaine interne. Cette dernière protège le poil de la racine jusqu'à la glande sébacée.
- Le muscle arrecteur : le muscle est constitué d'un faisceau de cellules musculaires lisses. Il se contracte lorsque le corps est soumis à un stimulus comme la peur ou le froid.

Les poils sont une caractéristique propre aux mammifères. Ils sont présents sur tout le corps à l'exception de certaines parties comme la paume des mains et la plante des pieds, les lèvres, le gland, le prépuce, le clitoris, les petites lèvres et la face interne des grandes lèvres.

Le poil a un cycle divisé en 3 phases : la phase anagène qui est la phase de croissance, la phase catagène de résorption et enfin la phase télogène de repos.

- **Les glandes sébacées**

Le rôle des glandes sébacées est de sécréter du sébum. Le sébum est composé d'acides gras, de triglycérides, de phospholipides, de cholestérol et de débris cellulaires. Il se dépose à la surface de l'épiderme afin de le protéger des frottements et de la déshydratation. Il a aussi une action bactéricide et fongicide. Les glandes sont situées dans le derme et déversent leur contenu dans la partie supérieure du follicule pileux.

Les grandes sébacées sont situées dans tout le corps à l'exception des paumes des mains et des plantes de pied. Elles sont plus nombreuses sur le visage et sur le cuir chevelu.

- **Les glandes sudoripares**

Les glandes sudoripares sont des glandes exocrines. Elles déversent leurs contenus à la surface de l'épiderme soit au niveau du follicule pileux. Les deux types de glandes sudoripares sont appelés glandes sudoripares eccrines et glandes sudoripares apocrines :

- Glandes sudoripares eccrines : le rôle des glandes sudoripares eccrines est de produire la sueur à la surface de la peau. Cela permet de diminuer la température du corps en cas d'augmentation de température. La sueur est composée d'eau et de chlorure de sodium et de potassium ainsi que d'acide urique et d'ammoniaque. Les glandes peuvent produire jusqu'à 10 litres de sueur par jours en cas de très forte chaleur. Elles sont situées dans le derme et l'épiderme et particulièrement présentes dans la paume des mains et la plante des pieds.
- Glandes sudoripares apocrines : elles sont moins nombreuses que les glandes sudoripares eccrines. Elles se situent au niveau des creux axillaires, du pubis, scrotum, petites lèvres, région péri-anale, conduit auditif externe, paupières. Leur stimulation dépend du stade de vie sexuelle et des hormones sexuelles.

- **Les ongles :**

Ils sont composés de kératine dure. Ils se situent à la face dorsale de chaque phalange distale. Ils sont composés de la racine, recouverte par le repli unguéal.

Conclusion :

La peau est l'organe qui permet les échanges entre l'organisme et l'extérieur. Son rôle est multiple : protection contre les agressions extérieures, collecte des informations sur l'extérieur par ses mécanorécepteurs et régulation de la température de la peau.

La peau est constituée de 3 couches : l'épiderme, le derme et l'hypoderme. L'épiderme est avasculaire. Il est divisé en 5 couches : germinative, épineuse, granuleuse, claire (dans les zones épaisses) et cornée. Les cellules constituant l'épiderme sont : les kératinocytes, les mélanocytes, les cellules de Merkel et les cellules de Langherans.

Le derme est un tissu conjonctif qui a pour rôle d'irriguer l'épiderme, il joue également le rôle de soutien. Il est constitué de 2 zones : la zone papillaire et la zone réticulaire. Enfin, l'hypoderme qui est le tissu conjonctif adipeux a pour rôle le stockage des graisses.

2.2 Le soleil (75) (76)

Le soleil est la plus grosse étoile du système solaire. Elle se situe à 149 millions de kilomètres de la Terre. Cet astre fascine l'Homme depuis toujours. Il a été reconnu depuis l'antiquité que le soleil était une source de chaleur irremplaçable sans qui toute forme de vie serait impossible. D'un point de vue scientifique, c'est Isaac Newton qui a découvert et décrit le spectre de la lumière visible avec les différentes couleurs de l'arc en ciel. En 1800, William Herschell découvre le spectre infrarouge et en 1801 Johann Wilhelm Ritter découvre les ultraviolets.

Nous verrons dans cette partie que le soleil est à la fois bienfaiteur et néfaste pour notre santé. Bien qu'il soit indispensable à notre survie, une exposition trop fréquente et longue peut créer des dégâts sur notre corps. Certaines substances ingérées ou appliquées sur la peau peuvent aussi entraîner des effets indésirables, c'est le cas des huiles essentielles que nous étudierons dans la troisième partie (75).

Le rayonnement solaire est composé des rayons de la lumière visible, des rayons infra-rouges et des rayons UV. Seulement deux tiers des rayons atteignent la surface de la Terre. Les rayons UV représentent seulement 5% de ces rayons. Ce sont pourtant ces rayons qui sont responsables des effets à la fois positifs et négatifs sur la peau. Plusieurs scientifiques comme William Coblentz et John Parrish se sont intéressés à la classification des UV. De nos jours, la classification utilisée en médecine et en dermatologie est la suivante (figure17) :

- UVA : 320-400nm, eux même divisés en UVA₁ (340 nm à 400 nm) et UVA₂ (320 à 340nm)
- UVB : 290-320 nm
- UVC : 200-290 nm

La pénétration des rayons UV augmente avec la longueur d'onde tandis que l'énergie diminue. Ainsi les UVA sont les ondes qui pénètrent le plus dans l'organisme mais qui ont le moins d'énergie. Les UVC sont les plus agressifs mais ne traversent pas la couche d'ozone.

L'intensité des UV n'est pas fixe, beaucoup de facteurs entrent en jeu comme la hauteur du soleil, la latitude, la nébulosité, l'altitude, l'ozone et la réverbération au sol (77).

Au niveau de la peau les UVB atteignent l'épiderme et quelques fois le derme. Les UVA atteignent le derme et auront un effet délétère sur ce dernier. Les UVB sont responsables de 80% des effets sur la peau alors qu'ils ne représentent que 5 % des UV.

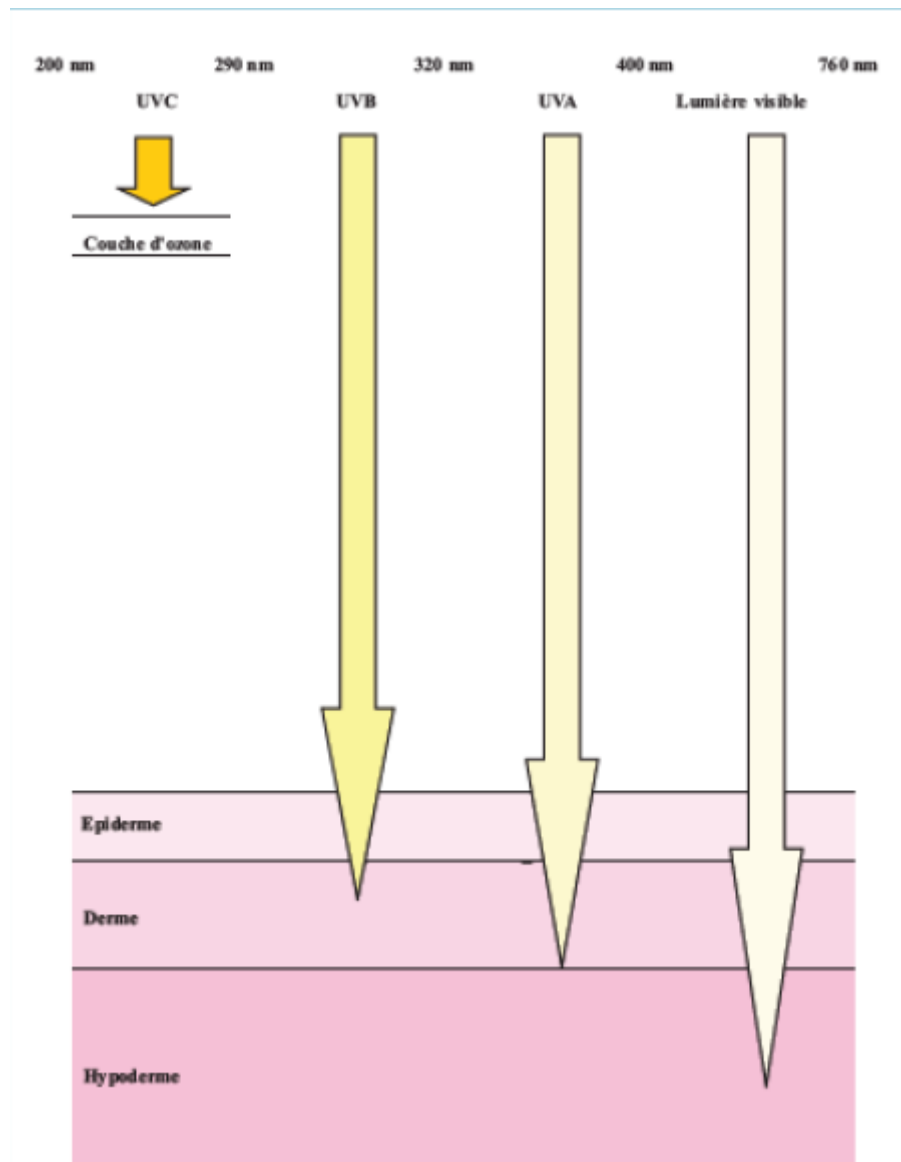


FIGURE 17 : Pénétration des rayons solaires (75)

2.3 Effets du soleil sur la peau

2.3.1 Réactions photochimiques (78)

La lumière interagit avec une molécule que l'on nomme le chromophore. Il absorbe la lumière selon une longueur d'onde appropriée. La peau est constituée de chromophores naturels : l'ADN, l'acide urocanique, les kératines et les mélanines. L'absorption de la lumière par ces chromophores est à l'origine des effets directs du soleil sur la peau.

La réaction photochimique se déroule en 2 étapes : la réaction photochimique primaire et secondaire. La première réaction photochimique est l'absorption de la lumière par le

chromophore. La seconde réaction photochimique consiste à désactiver cet état excité. Pour cela, 5 processus sont possibles :

- Emission thermique
- Emission de rayonnement de fluorescence
- Production de radicaux libres
- Ejection d'un électron avec formation du cation radical
- Passage intersystème conduisant au premier triplet avec inversion de spin accompagnée d'une diminution d'énergie.

Ce dernier processus est le plus long (microsecondes ou millisecondes contre picosecondes ou nanosecondes pour les autres processus). Cela favorise les processus biomoléculaires. Le transfert d'énergie peut se faire de différentes manières :

- Transfert d'énergie à une autre molécule appelée substrat qui devient à son tour excitée
- Soit transfert vers l'oxygène avec formation d'oxygène singulet
- Enfin le chromophore peut émettre un rayonnement de phosphorescence. Deux processus sont possibles dans l'organisme :
 - Modifications du chromophore avec formation de photoproduits stables
 - Le chromophore ne sert que de transmetteur, on parle dans ce cas de photosensibilisant. L'énergie est transmise aux molécules voisines.

2.3.2 Les effets du soleil sur les chromophores normaux de la peau

2.3.2.1 L'ADN (79)

Les dommages portent essentiellement sur les pyrimidines (thymine et cytosine) avec formation de dimères par liaison cyclobutane entre deux pyrimidines situées sur le même brin d'ADN conduisant éventuellement à une mutation si elles ne sont pas réparées. Ce sont surtout les UVB, plus agressifs que les UVA qui induisent ces dimères. Les UVA sont surtout responsables de photosensibilisation via des photosensibilisateurs endogènes. La principale conséquence des UVA est l'apparition du stress oxydatif.

Parmi les espèces réactives de l'oxygène on trouve : peroxyde d'hydrogène, l'anion superoxyde et le radical hydroxyle.

Les radicaux libres peuvent entraîner trois sortes de dommages sur l'ADN : rupture de chaînes, liaison protéine-nucléobase, oxydation de bases. Ces dommages peuvent entraîner des mutations, des altérations de la transmission de message et des perturbations de la synthèse protéiques.

- Afin d'assurer la survie de l'organisme et de limiter les dégâts cellulaires, la cellule a plusieurs systèmes de réparation de l'ADN en cas de lésions :
 - réversion directe du dommage,
 - l'excision du dommage

Le processus utilisé le plus souvent dans le cas de lésions induites par les ultraviolets est le processus de réparation par excision des nucléotides. Il existe deux réparations distinctes : la réparation globale (GGR) indépendante de la transcription et la réparation couplée à la transcription (TCR). Ces deux réparations ont en commun les mêmes étapes :

- La reconnaissance et la démarcation du dommage
- L'incision du dommage
- L'excision du dommage
- La synthèse d'ADN réparatrice
- La ligation

La reconnaissance est effectuée par le complexe protéique XPC/HHR23B qui recrute ensuite l'appareil protéique de réparation globale du génome. S'ensuit l'ouverture locale de l'ADN. La protéine XPA va ensuite faire une démarcation.

L'endonucléase XPG procède à une incision de chaque côté 3' de l'ADN et le complexe ERCC1/XPF procède à une incision du côté 5'. Ainsi une double lésion est créée afin de libérer la zone de l'ADN altérée.

Vient ensuite l'étape de synthèse d'ADN par l'ADN polymérase δ et ϵ et les facteurs de réplication RPA, RFC et PCNA.

Enfin l'ADN ligase I effectue la jonction au niveau de la coupure restante.

2.3.2.2 L'acide urocanique (80) :

L'acide urocanique est un produit de dégradation de l'histidine qui provient de la sueur à la surface de l'épiderme. Ce produit possède des propriétés naturelles de photoprotection de la peau. Cela fait de l'acide urocanique un important protecteur d'UV. L'irradiation UV va provoquer une réaction de photo-isomérisation conduisant à un équilibre de 2 isomères (figure 18). La forme *cis* de l'acide urocanique a un rôle dans la diminution des réactions d'hypersensibilité retardée et d'hypersensibilité de contact. Le mécanisme d'action n'est pas connu (81).

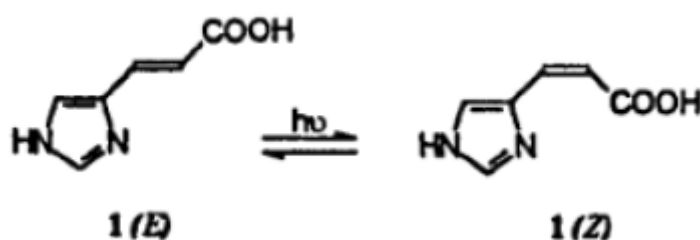


FIGURE 18 : *Equilibre photostationnaire des deux stereo-isomères de l'acide urocanique (80)*

2.3.2.3 Les mélanines (60)

Les UV entraînent une stimulation de la mélanogénèse. Les UVA et les UVB agissent tous les deux sur cette stimulation. Les UVB agissent directement sur les mélanocytes et stimulent la synthèse par l'activation de facteurs de transcription (figure 19).

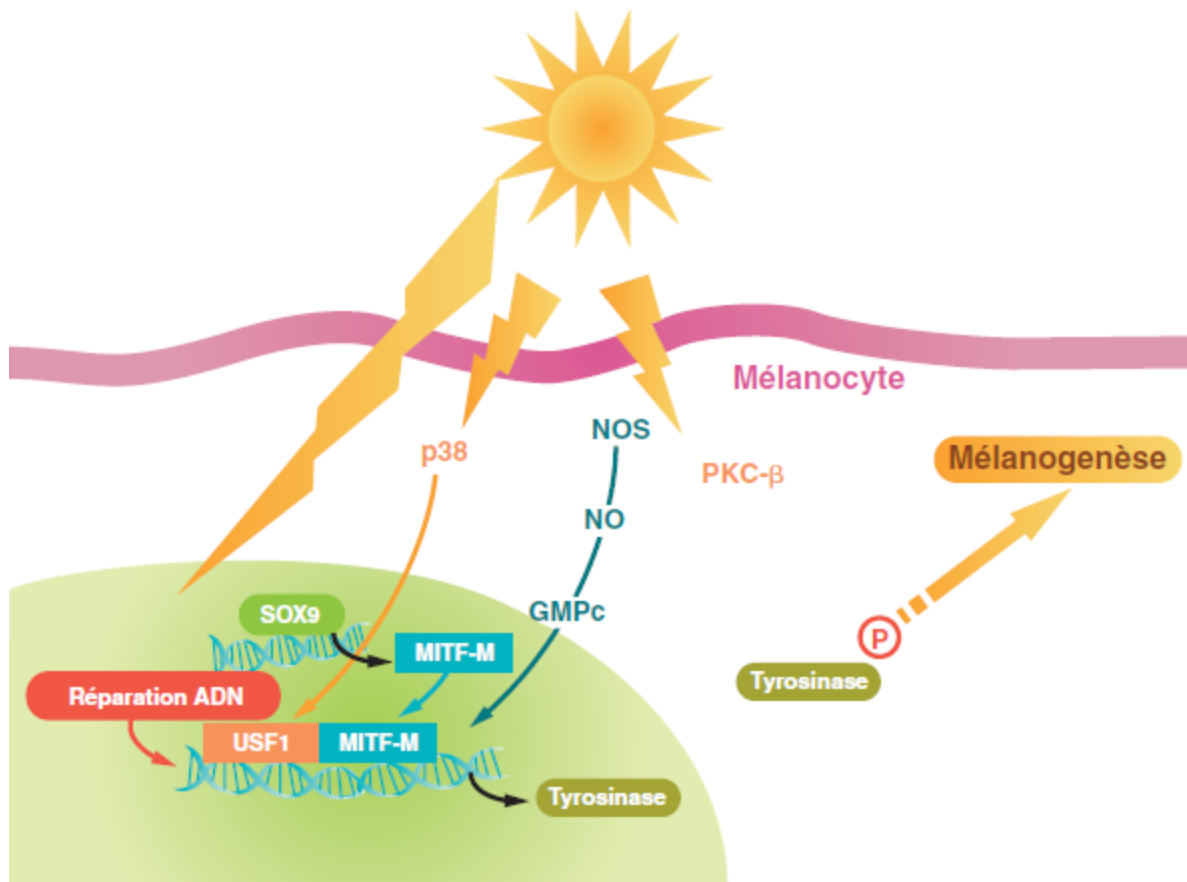


FIGURE 19 : Mécanismes impliqués dans la régulation directe de la mélanogénèse par les ultraviolets (67).

Les UV provoquent des dégâts sur l'ADN des mélanocytes ce qui stimule la synthèse de mélanine. Les UV activent la protéine de stress p38, cette dernière va induire la transcription du facteur USF1 qui va induire la mélanogénèse. D'autres voies d'activation par l'oxyde nitrique (NO) et la protéine kinase C (PKC) ont aussi lieu et aboutissent à la synthèse de mélanine.

La stimulation de la mélanogénèse se fait aussi par l'intermédiaire des kératinocytes. Les UVB agissent sur les kératinocytes ce qui entraîne la production d'agents régulateurs de la croissance ; de la différenciation et de la mélanogénèse sur les mélanocytes.

L'effet direct des UVB et la stimulation indirecte via les kératinocytes engendrent une stimulation de la prolifération des kératinocytes et une activité accrue (66) .

2.3.2.4 Les kératines (67) (66)

Les UV agissent sur les kératinocytes qui vont stimuler la synthèse de mélanine. Les UV entraînent la stimulation de l' α -MSH et de l'ACTH, puissants activateurs de la mélanogénèse. Ce sont des hormones générées par le clivage d'un précurseur de plus haut poids moléculaire, la pro-opiomélanocortine (POMC).

La protéine de stress p53 est activée par les UV dans les kératinocytes et se lie sur le promoteur du gène POMC. Il en résulte une prolifération, d'ACTH et d' α -MSH qui vont se fixer aux récepteurs MC1R à la surface des mélanocytes. La fixation à ce récepteur va activer l'adénylate cyclase ce qui va augmenter le taux d'AMPc dans la cellule. L'augmentation de l'AMPc va activer la mélanogénèse et activer le transport des mélanosomes (figure 20).

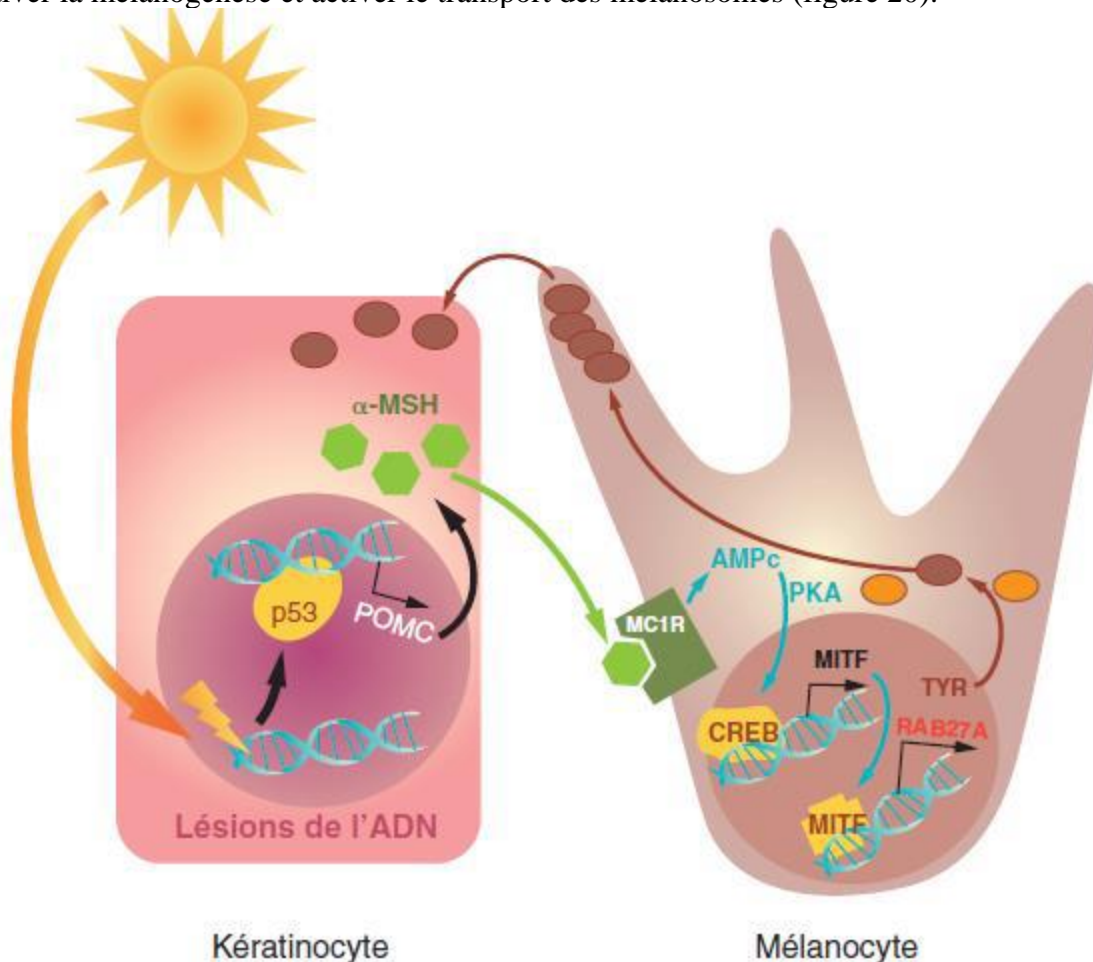


FIGURE 20 : Principale voie de la mélanogénèse induit par les UV(67)

2.3.2.5 Cellules de Langherans (60)

Les cellules de Langherans sont sensibles au rayonnement. Leur rôle est diminué en présence de rayonnement.

2.3.2.6 Fibroblastes (60) (67)

L'action sur les fibroblastes par les UV se fait de façon directe et indirecte via les cytokines sécrétées par les kératinocytes. Les fibroblastes vont diminuer la synthèse de collagène sous l'action des UV ce qui va altérer la matrice extracellulaire dermique.

Les fibroblastes ont aussi un rôle dans la mélanocytogenèse et la mélanogenèse. Les fibroblastes diminuent la croissance et la différenciation des mélanocytes en exprimant un taux élevé de dickkopf1 (DKK1) en agissant sur la protéine MITF impliquée dans la synthèse de mélanine.

L'organisme comporte aussi des photosensibilisants endogènes provenant du métabolisme cellulaire. Ces molécules sont les riboflavines, les flavines, les bilirubines et les porphyrines. Ces photosensibilisants sont à l'origine de la formation d'ERO. Les ERO sont très agressifs et ont trois cibles principales : les membranes cellulaires, les protéines et l'ADN. L'ADN est donc la cible des UV de façon directe ou indirecte via des photosensibilisants.

En conclusion on peut distinguer deux grands processus biologiques :

- Un effet néfaste sur les cellules qui conduit le cycle cellulaire vers la mort comme l'apoptose, la nécrose ou bien la prolifération
- Un effet sur les activités métaboliques comme l'activité enzymatique, la sécrétions de cytokines, de molécules d'adhésion, de facteurs de croissance etc...

2.3.3 Les effets biologiques du soleil sur l'organisme

2.3.3.1 Effets précoces du soleil (60)

Ce sont des effets en majorité bénéfiques.

- **L'effet antirachitique**

L'effet antirachitique est dû à la synthèse de la vitamine D sous l'action des UVB. Une exposition au soleil d'environ 15 à 20 minutes, 2 à 3 fois par semaine l'été suffit à assurer la synthèse de la vitamine D pour l'année. En vieillissant, la peau subit une diminution de la synthèse de vitamine D ce qui peut entraîner à long terme des carences et un risque de fractures osseuses. Cela démontre l'intérêt d'une exposition régulière au soleil (73).

- **Effet antidépresseur**

La lumière joue un rôle dans la synthèse de la mélatonine, hormone responsable du cycle circadien chez l'Homme (82) (83). Aux Etats-Unis et dans d'autres pays, la lumière est utilisée le traitement par photothérapie pour traiter diverses pathologies comme la dépression saisonnière (ainsi que d'autres types de dépressions) et les troubles du rythme circadien. L'effet anti-dépresseur est dû à la régulation du sommeil.

- **Pigmentation immédiate ou phénomène de Meirowski**

C'est le seul effet précoce non bénéfique. Ce phénomène est essentiellement dû aux UVA. Il se manifeste quelques minutes après l'exposition au soleil et disparaît au bout de quelques heures. Les UVA entraînent une photo-oxydation des précurseurs de la mélanine ainsi qu'une augmentation de la distribution des mélanosomes dans les kératinocytes.

2.3.3.2 Effets tardifs du soleil

Il s'agit généralement des effets délétères.

- **Erythème actinique ou coup de soleil** (60) (84)

L'érythème actinique apparaît quelques heures après l'exposition et atteint son maximum au bout de 24 heures. Il dure environ 72 heures. Cela peut aller de la brûlure au 1^{er} degré avec apparition de rougeur jusqu'au 2nd degré avec un érythème rouge vif et des décollements bulleux. Le coup de soleil ne touche que les parties de la peau exposées au soleil.

Les UVB en sont responsables à 80 % et les UVA à 20 %. L'érythème est dû aux UV qui vont entraîner une libération des médiateurs de l'inflammation comme les prostaglandines par les kératinocytes selon des procédés différents. Les UVB ont une action directe sur l'ADN cellulaire tandis que les UVA vont agir via les chromophores qui vont entraîner des réactions de photosensibilisations qui vont aboutir à la production d'espèces réactives de l'oxygène (ERO).

L'érythème se caractérise par une vasodilatation dermique et la présence de cellules dyskératosiques ou *sunburn cells* qui sont des kératinocytes en apoptose. Ces cellules sont facilement identifiables par leur cytoplasme hyalinisé, éosinophile, contenant de nombreuses vacuoles et leur noyau hyperchromatique et pycnotique.

- **Pigmentation retardée (=bronzage)** (60)

Le bronzage apparaît 2 jours après l'exposition et atteint son maximum au bout de 3 semaines. Les UV vont entraîner la néosynthèse et le transport de la mélanine. C'est un mécanisme photo-protecteur de l'organisme. L'eumélanine est la mélanine qui va avoir ce rôle protecteur tandis que les phaéomélanines entraînent la formation d'ERO (espèces réactives à l'oxygène). Les ERO vont entraîner plusieurs conséquences :

- La formation de dimères de pyrimidines dû à la cassure d'ADN
- La synthèse de mélanine

Les ERO ont donc à la fois un effet photo-protecteur par la stimulation de mélanine et destructeur pour l'organisme.

- **Hyperplasie hyperdermique**

La couche cornée s'épaissit à cause d'une multiplication intense des kératinocytes.

- **Effet sur le système immunitaire** (85)

Les UV ont un pouvoir immunosuppresseur. Ils diminuent l'activité des cellules de Langerhans impliquées dans la réponse immunitaire ainsi que la libération des cytokines pro-inflammatoires

telles que l'IL-10 et le TNF α . Nous avons aussi vu précédemment l'isomérisation de l'acide urocanique de trans à cis qui induit une immunosuppression.

Les UV modulent l'expression des lymphocytes en induisant leur apoptose. Ils diminuent aussi le recrutement des cellules sanguines via l'inhibition de l'expression des molécules d'adhésion ce qui entraîne une diminution de l'inflammation.

Il a aussi été prouvé que cette déficience immunitaire induite par les UV a un lien avec l'apparition des carcinomes. Il a été observé que la fréquence des carcinomes augmente de façon significative en zone photo exposée chez les patients immunodéprimés. Il existe aussi une corrélation directe dans le *Xeroderma pigmentosum*. C'est une maladie définie par un défaut dans les gènes du système de réparation de l'ADN(86).

Ainsi cette diminution a un effet délétère mais l'effet immunosuppresseur est utilisé à des fins thérapeutiques comme par exemple la PUVA thérapie utilisée dans le traitement du psoriasis.

2.3.4 Vieillessement cutané = Héliodermie (60) (87)

Les rayons UV ont un rôle important dans le vieillissement cutané. Les zones exposées au soleil ont une accélération du vieillissement. Selon le phototype, le vieillissement sera différent. Globalement les premiers signes de l'exposition chronique de la peau sont les tâches pigmentées, les rides et les télangiectasies. Puis la peau s'épaissit et devient jaunâtre, plus sèche et les rides continuent de se creuser. Enfin une peau beaucoup exposée peut être atteinte de kératoses actiniques et dans un dernier temps de carcinome.

- **Caractéristiques histologiques :**

Au niveau de l'épiderme : un épaississement est observé. La lame basale s'épaissit et la jonction dermo-épidermique s'aplanit ce qui diminue les échanges entre l'épiderme et le derme. La réduction du nombre de cellules de Langherans est plus importante dans les zones photo-exposées. Cette diminution de cellules de Langherans abaisse l'immunité et a donc pour conséquence une augmentation du risque de carcinome.

Les mélanocytes diminuent de façon physiologique à partir de 30 ans mais ils sont deux fois moins nombreux dans les zones exposées. Leur morphologie et leur répartition dans la membrane basale ainsi que leur production de mélanine devient hétérogène.

Au niveau du derme : les modifications sont les plus marquées. La lésion la plus caractéristique est la lésion solaire. Elle consiste en une accumulation d'un tissu élastique dysmorphique.

On observe une accumulation de substance amorphe contenant de l'élastine, une dégénérescence du collagène et la présence d'un infiltrat inflammatoire comprenant des polynucléaires, des ERO et des protéases impliquées dans la dégradation de la matrice cellulaire.

Dans le derme réticulaire, le collagène perd ses propriétés et devient granuleux et bleuâtre. Ses fibres diminuent et sont désorganisées.

- **Mécanisme moléculaire du photovieillessement**

Les UVA et B ont un rôle phototoxique, ils induisent des lésions sur l'ADN de façon directe ou via des ERO. Cela peut induire des mutations.

Les UV seraient aussi responsables du raccourcissement et/ou de la perte de la configuration en boucle des télomères (partie terminale des chromosomes). Plusieurs études ont démontré que les UV diminuent les capacités de réparation de l'ADN dans les fibroblastes et dans l'épiderme des personnes âgées.

2.3.5 Photocarcinogénèse (88)

Selon la ligue contre le cancer, les UVA et UVB ont tous les deux un rôle mutagène dans la peau. Ces lésions peuvent donner des carcinomes, des mélanomes ou bien des kératoses actiniques.

- **Les carcinomes**

Ils représentent 80 % des cancers de la peau. Ils se séparent en 2 types : les cancers basocellulaire et spinocellulaire. Ils apparaissent tous les deux sur les zones exposées au soleil.

Les carcinomes baso-cellulaires apparaissent après 60 ans. Ces signes caractéristiques sont l'apparition de petites lésions fermes en relief parcourues de petits vaisseaux. Ils peuvent aussi apparaître sous la forme de lésions crouteuses ou d'une ulcération persistante.

Les carcinomes spino-cellulaires sont plus évolutifs que les carcinomes baso-cellulaires. Ils forment des bourgeons rouges, en relief, ulcérés, saignant facilement. Ces formes apparaissent sur des lésions pré existantes tels que les kératoses actiniques.

Le traitement est relativement efficace, il s'agit d'une chirurgie et/ou radiothérapie.

- **Les mélanomes**

Ce sont les cancers cutanés les plus graves. Ces types de cancer représentent environ 1% des cancers de la peau. Leur nombre ne cesse de croître au cours des années, en effet le chiffre a triplé entre 1980 et 2005. Pour les mélanomes, les facteurs de risques sont :

- Coups de soleil survenus durant l'enfance et l'adolescence
- Les peaux claires

Ils se développent à partir d'un naevus (grain de beauté). Ils peuvent aussi se former sur une peau saine, une petite tache apparaît présentant une ou plusieurs des caractéristiques suivantes : des contours asymétriques, une surface surélevée ou irrégulière, un contour inhomogène qui se teinte de brun, de noir, de rouge et parfois de bleu, et une grande taille.

- **Les kératoses actiniques**

Les kératoses actiniques se caractérisent par des lésions superficielles sur des zones photoexposées. Elles apparaissent vers l'âge de 40 ans. Selon l'OMS la kératose actinique est : « *une tumeur intra-épidermique des zones photoexposées, caractérisée par des atypies kératinocytaires de degré variable.* » Elles ont des composantes superficielles et squameuses. Elles peuvent être douloureuses à la palpation et se forment sur une zone inflammatoire. La différence entre les squames et les kératoses est le caractère rugueux et dur des kératoses.

L'arrachage d'une kératose provoque un saignement, la kératose se reconstitue ensuite. La plupart des kératoses se forment sur le visage et le cuir chevelu glabre. Les zones de kératoses forment ce que l'on appelle un champ de cancérisation et sont à surveiller (89).

2.3.6 Protection de la peau (90)

La photo-protection est le moyen de se préserver du soleil. Il existe des moyens naturels et des protections externes.

2.3.6.1 Photoprotection naturelle

L'organisme a trois moyens de protection contre le soleil : la couche cornée, la mélanine et le système de réparation de l'ADN.

- **La couche cornée**

C'est le premier moyen de photoprotection. La couche cornée agit par trois mécanismes : la réflexion, la diffraction et l'absorption. Il est estimé qu'environ 70% des UVB sont arrêtés par la couche cornée. La plus grande partie des UVA traversent la couche cornée mais seulement 20 à 30% atteignent le derme le reste étant absorbé par la mélanine. Cette capacité dépend du sujet, de l'âge et de la localisation. Les sujets âgés ont une couche cornée plus fine, les sujets à peaux noires auront une protection plus importante du fait de la répartition de la mélanine.

- **La mélanine**

La mélanine absorbe jusqu'à 90% des ultraviolets qui passent la couche cornée. La mélanine agit par trois mécanismes : diffraction, absorption des photons et réflexion.

- **La réparation cellulaire**

Les chromophores absorbent les UV ce qui les met dans un état instable. La désactivation de cet état instable se fait par transfert d'énergie aux molécules voisines comme par exemple l'oxygène qui va devenir un ERO. Ces ERO attaquent ensuite l'ADN et crée des dimères de thymidine. Il existe des mécanismes de réparation :

- Photoréactivation : l'enzyme photophylase va empêcher la transformation de dimère en se fixant à la lésion et en absorbant la lumière visible
- Système de réparation NER
- Réparation post-répllicative permet la réparation pendant la répllication

2.3.6.2 Photoprotection externe (91)

La photoprotection externe est la première protection contre les UV. Elle est très importante car bien utilisée elle permet une réelle protection de l'organisme sans créer de dommage sur les cellules et l'ADN. Actuellement, les protections utilisées sont physiques avec le port de vêtements (chapeau, casquettes, lunettes de soleil, tee-shirt) et l'utilisation de produits de protection solaires (PPS). Certaines recherches se tournent vers de nouveaux moyens de protection sans résultat concluant à ce jour. On peut citer par exemple la stimulation de mélanogénèse par application de diacylglycerol ou d'analogue de la MSH. Une autre hypothèse est la protection antiradicalaire endogène, le but était de lutter contre l'effet néfaste des espèces réactives de l'oxygène.

- **Les produits de protection solaire :**

Ils s'opposent à la pénétration des UV. Ils se séparent en 2 catégories : les filtres et les écrans.

Les filtres : agissent comme des chromophores en absorbant l'énergie lumineuse. Ce sont des substances chimiques de synthèse. Il en existe 2 types, les filtres à spectre étroit n'absorbant que les UVB et les filtres à large spectre absorbant à la fois les UVA et les UVB.

Les écrans : ce sont des poudres inertes qui réfléchissent et diffusent les UV. Ils sont composés de microparticules de 150 à 180 microns de dioxyde de titane, d'oxyde de zinc, d'oxyde de fer, d'oxyde de magnésium, de mica ou de talc. L'inconvénient est qu'en raison de leur taille ils ont une efficacité limitée sur les UVA en particulier pour le dioxyde de titane.

- **Les recommandations (92) :**

Afin d'éviter un maximum les effets néfastes du soleil, il est important de suivre les recommandations suivantes :

La première et la meilleure recommandation est le port de vêtements, chapeau et lunettes de soleil pour tout le monde, en particulier les enfants.

- Ne jamais exposer les bébés et les enfants au soleil directement.
- Eviter les coups de soleil car ils sont dangereux, en particulier chez les enfants.
- Ne pas s'exposer au soleil entre 12 heures et 16 heures.
- S'exposer de façon progressive au soleil.
- Attention au sable, neige et à l'eau qui peuvent réfléchir plus de la moitié des rayons du soleil sur la peau.
- Renouveler l'application de crème solaire toutes les deux heures et après chaque bain, quel que soit l'indice de protection.
- Utiliser un protecteur solaire adaptée au type de peau.
- Le protecteur solaire n'est pas destiné à augmenter le temps d'exposition.
- Augmenter l'indice de protection utilisé habituellement lors de voyages en altitude et sous les tropiques.

2.4 Généralités sur les photodermatoses (93)

Le soleil a de nombreux effets sur la peau, qu'ils soient positifs ou négatifs. Les photodermatoses sont des réactions de la peau sous l'action des UV. On peut les distinguer en 4 groupes (tableau II) :

- Photodermatoses immunologiquement modifiées
- Photosensibilisation : photodermatoses induites par une substance
- Photodermatoses par troubles de l'ADN
- Dermatoses photoaggravées

TABLEAU II : Classification des photodermatoses

Photodermatoses modifiées	Photosensibilisation	Photodermatoses par troubles de l'ADN	Dermatoses photoaggravées
Eruption polymorphe	Exogènes : photoallergie et phototoxicité	Albinisme	Lupus érythémateux
Prurit actinique	Endogènes	Xeroderma pigmentosum	Rosacées
Hydroa vacciniforme			Psoriasis

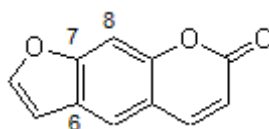
Dans cette thèse nous nous intéresserons exclusivement à la photosensibilisation. La photosensibilisation se définit comme un processus qui rend un organisme sensible à la lumière du soleil via une substance. Cette substance peut être endogène comme par exemple dans les porphyries ou bien exogène par des médicaments, parfums, cosmétiques, plantes ou huiles essentielles. On parle de photosensibilisant. C'est la substance qui absorbe la lumière et qui dans l'organisme induit des effets spécifiques. Trois conditions sont nécessaires pour une photosensibilisation :

- La molécule photo sensibilisante doit atteindre les cellules de la peau.
- La lumière de longueur d'onde appropriée doit pénétrer de façon à rencontrer la molécule photosensibilisante.
- Il doit y avoir une interaction entre le photosensibilisant et les photons lumineux (60).

La réaction de photosensibilisation peut avoir lieu :

- **Par contact cutané avec le photosensibilisant**, dans ce cas, la capacité de pénétration est conditionnée par l'absorption de la peau et du véhicule du photosensibilisant.
- **Par voie systémique** c'est-à-dire après ingestion de la molécule photo-sensibilisante, la réaction aura lieu en fonction de la cinétique d'absorption de l'individu. Après métabolisation il est possible qu'une molécule donne un métabolite lui-même photosensibilisant.

Les molécules les plus susceptibles de créer les réactions de photosensibilisation sont les composés aromatiques. C'est le cas des furocoumarines qui sont formées de deux noyaux aromatiques et d'un noyau furane :



Psoralène

La réaction se fera selon le type de cellules touchées, il y aura une réaction inflammatoire si le photosensibilisant a une affinité pour les kératinocytes, les mastocytes ou bien les cellules endothéliales. En revanche la réponse sera pigmentaire si le photosensibilisant a une affinité pour les mélanocytes.

2.4.1 Photosensibilisation de la peau

2.4.1.1 Le mécanisme de photosensibilisation (78)

Il existe trois principaux types de photosensibilisation :

- Les photo-oxydations par voies radicalaires appelées réactions de type I
- Les photo-oxydations par l'oxygène singulet appelées aussi réactions de type II
- Les photo-réactions n'impliquant pas l'oxygène ou réactions de type III.

Les deux premières réactions sont dépendantes de l'oxygène et sont regroupées sous le terme de réactions photodynamiques.

2.4.1.2 Les réactions photodynamiques

- **Réaction de type I (photo-oxydation sensibilisée par les radicaux libres) :** le photosensibilisant A se trouve dans un état excité. Il réagit avec une substance B. La substance B devient alors un intermédiaire capable de réagir avec le dioxyde O_2 . L'interaction de la substance B avec l'oxygène forme un radical peroxy BOO^\bullet qui se transforme ensuite en hydroperoxyde $BOOH$ après captation d'un atome d'hydrogène.
- **Réaction de type II (photosensibilisation par l'oxygène singulet) :** c'est un transfert d'énergie. Le photosensibilisant A à l'état excité transfère son énergie sur une molécule d'oxygène ce qui conduit à un oxygène singulet. L'oxygène singulet formé va interagir

avec les constituants de l'organisme tels que la guanine de l'ADN ou bien les acides aminés.

Les réactions photodynamiques déclenchent la production d'espèces réactives de l'oxygène comme un anion superoxyde dans les réactions de type I et des oxygène singulet dans les réactions de type II. Ces ERO peuvent endommager les composants de l'organisme comme l'ADN, les acides aminés ou bien encore les lipides.

2.4.1.3 Réactions de photosensibilisations n'impliquant pas l'oxygène

Deux mécanismes sont possibles :

- Le photosensibilisant A interagit avec une molécule et crée un complexe stable.
- Le photosensibilisant excité transfère son énergie à une molécule de niveau d'énergie inférieur.

2.4.2 La phototoxicité (60) (94) (95)

La photosensibilisation se divise en 2 catégories : la phototoxicité qui ne fait qu'intervenir des phénomènes physico-chimiques et la photoallergie qui met en jeu l'hypersensibilité de classe IV (hypersensibilité retardée).

- **Physiopathologie**

Elle intervient chez tous les individus, la seule condition est la présence de substance photosensibilisante et d'un rayonnement à dose suffisante. L'agent phototoxique diminue la sensibilité normale aux UV. La molécule va absorber l'énergie des UV A et/ou B et passer à un état excité puis revenir à son état fondamental. Un transfert d'énergie sera effectué lors de son retour à l'état fondamental. Ce transfert d'énergie va entraîner la formation d'ERO. Ces ERO vont ensuite créer des dommages sur l'ADN, les membranes cellulaires et les protéines. Le système de photoprotection de la peau est dépassé, cela conduit à la mort cellulaire. On parle dans ce cas de « *sunburn cells* », cet aspect est visible en histologie.

La phototoxicité est beaucoup plus répandue que la photoallergie. Dans les photosensibilisations dues aux huiles essentielles le mécanisme rencontré est principalement la phototoxicité.

- **Délai d'apparition**

La phototoxicité apparaît dès la première exposition dans un délai de quelques minutes à quelques heures après exposition au rayonnement. Le psoralène fait exception car les lésions apparaissent dans les 48 voire 96 heures. L'intensité de réaction est dose-dépendante, elle sera toujours la même dans les mêmes conditions (dose de photosensibilisant et rayonnement identique). La réaction se manifeste chez tous les individus de la même façon s'ils sont exposés dans les mêmes conditions, cependant il existe des facteurs favorisants.

- **Facteurs favorisants**

- Le taux de vitamine D bas car la vitamine est une aide à la réparation de l'ADN
- Le diabète : l'augmentation de l'oxydation des lipides entraîne la diminution de la production des enzymes antioxydantes.
- Le stress : il diminue l'action de la superoxyde dismutase et de la glutathion peroxydase.

- **Aspect clinique**

L'aspect clinique de la phototoxicité peut varier du stade asymptomatique aux brûlures sévères. Le patient aura des sensations de brûlures et de démangeaisons uniquement sur les zones qui ont été exposées au soleil. Les signes les plus caractéristiques sont l'érythème, des bulles et l'œdème voire un prurit. Dans les formes les plus sévères des vésicules peuvent apparaître.

La phototoxicité peut se manifester sous plusieurs formes, il existe :

La photo-onycholyse : C'est un décollement distal d'un ou plusieurs ongles. Elle peut apparaître en cas de traitement par les psoralènes, les cyclines, le chloramphénicol et les fluoroquinolones.

L'hyperpigmentation : elle peut apparaître suite à la prise de médicaments comme l'amiodarone qui donne une pigmentation gris ardoise. Cette hyperpigmentation peut être due à une production accrue de mélatonine ou bien à des dépôts de médicaments.

Pseudoporphyrie induite : elle est le plus souvent induite par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (naproxène, acide tiaprofénique). La clinique est semblable à une porphyrie cutanée tardive avec une fragilité cutanée et la présence de bulles sur les zones photo exposées. La différence avec une véritable porphyrie est l'absence d'hyperpigmentation et un taux normal de porphyrines.

Pellagre : certains médicaments comme l'isoniazide, la 6-mercaptopurine, le 5-fluorouracile, la phénytoïne interfèrent avec le métabolisme de la vitamine PP et du NAD (co-facteur de l'ADN polymérase I qui est l'enzyme impliquée dans la réparation de l'ADN).

Dermite des prés : Elle a été décrite par Oppenheim en 1932. Elle est due à des Apiacées situées près des rivières comme par exemple la grande berce (*Heracleum sphondylium*), le cerfeuil sauvage (*Anthriscus sylvestris*) ou encore la carotte sauvage (*Daucus carotta*) (figure 21). Une exposition au soleil associée à un contact cutané avec cette plante entraîne des érythèmes, des œdèmes et des vésicules-bulleuses qui forment parfois le dessin des feuilles. La pénétration cutanée est facilitée par l'humidité à cause de la transpiration ou d'une baignade (96).

Dermite pigmentaire breloque : Au XX^{ème} siècle une maladie appelée dermite de breloque faisait son apparition. Il s'agit d'une pigmentation qui apparaissait sur le décolleté des femmes ayant appliqué de l'eau de Cologne avant de s'exposer au soleil. Cela était dû à la présence dans les parfums de bergamote qui contient du bergaptène (5-méthoxypsoralène).

- **Evolution clinique**

L'évolution est majoritairement favorable. Il y a de rares cas pour lesquels la phototoxicité se prolonge même après l'arrêt de la substance. Dans ce cas on parle de dermatite actinique chronique. Elle se limite à la zone qui a été exposée au soleil en présence du photosensibilisant.



FIGURE 21 : *Dermite des prés* (60)

2.4.3 La photoallergie (97)

- **Physiopathologie**

La photoallergie est une réaction avec un mécanisme semblable à l'hypersensibilisation. La substance, sous l'action des UV devient un « photohaptène », elle devient capable de réagir avec les protéines épidermiques. La longueur d'onde est un facteur important dans la photoallergie, c'est le plus souvent les UVA qui sont mis en cause.

Le photosensibilisant entre dans un état excité après exposition aux rayons et libère de l'énergie dans l'environnement. La substance, se lie ensuite à une protéine pour former un antigène. Le mécanisme ensuite correspond à une hypersensibilité retardée à médiation cellulaire ou hypersensibilité de type IV selon la classification de Gell et Coombs. Les cellules de Langerhans vont capter le complexe photoallergène-protéine et migrer vers le lymphocyte T pour présenter l'antigène. Les lymphocytes T vont déclencher la prolifération de lymphocytes T spécifiques. Une fois activés, les lymphocytes T vont migrer vers la zone exposée pour induire une réponse inflammatoire(98).

- **Délai d'apparition**

Les signes apparaissent dans les 24 à 48 heures après une deuxième exposition aux photosensibilisants et aux UV.

- **Aspect clinique**

Les zones atteintes sont les zones exposées aux UV. Il s'agit principalement du visage, des mains, du cou et des bras. Parfois les lésions s'étendent aux zones qui n'ont pas été exposées. Il y a apparition d'une forme d'eczéma ou d'urticaire.

- **Evolution clinique**

L'évolution est favorable, cependant l'éruption peut persister plusieurs mois. La guérison est plus longue qu'en cas de phototoxicité.

2.4.4 Les principaux agents photosensibilisants

2.4.4.1 Les agents photosensibilisants systémiques

Il s'agit essentiellement des médicaments. Les plus répandus sont les AINS, les cyclines, les fluoroquinolones, l'amiodarone, les phénothazines. Des médicaments plus récents sont aussi responsables de phototoxicité. Il s'agit par exemple du vandetanib, utilisé dans le traitement des cancers thyroïdiens et hépatiques. Il est responsable d'une pigmentation grisâtre.

2.4.4.2 Les agents photosensibilisants topiques

Les substances topiques responsables des phototoxicités sont en majorité les plantes. Les principales familles sont les Apiacées, les Rutacées en majorité puis les Moracées et les Fabacées dans un second temps (tableau III).

Les médicaments sont les plus fréquents dans les photoallergies. Le chef de file est le kétoprofène. Les réactions provoquées par ce médicament sont très violentes, elles conduisent à une hospitalisation dans 10 à 17 % des cas. Cette sensibilisation conduit à une sensibilisation croisée à l'acide tioprofénique et au fibrate.

TABEAU III : Les plantes photosensibilisantes (96)

Famille	Nom botanique	Nom commun
Apiacées	<i>Ammi majus</i>	Ammi élevé
	<i>Angelica archangelica</i>	Angélique
	<i>Angelica silvestris</i>	Angélique sauvage
	<i>Anthriscus sylvestris</i>	Cerfeuil sauvage
	<i>Apium graveolens</i>	Céleri
	<i>Daucus carota</i>	Carotte
	<i>Foeniculum vulgare</i>	Fenouil
	<i>Heracleum lanatum</i>	Grande berce laineuse
	<i>Heracleum mantegazzianum</i>	Héraclée du Caucase
	<i>Heracleum sphondylium</i>	Grande berce
	<i>Pastinaca sativa</i>	Panais
	<i>Petroselinum crispum</i>	Persil
Fabacées	<i>Psoralea corylifolia</i>	Psoraliér
Moracées	<i>Ficus carica</i>	Figuier
Rutacées	<i>Citrus aurantifolia</i>	Citron vert
	<i>Citrus aurantium</i>	Orange amère
	<i>Citrus bergamia</i>	Bergamote
	<i>Citrus limetta</i>	Citron doux
	<i>Citrus limon</i>	Citron
	<i>Citrus paradisi</i>	Pamplemousse
	<i>Citrus sinensis</i>	Orange douce
	<i>Cneoridium dumosum</i>	« Berry rue »
	<i>Dictamnus albus</i>	Fraxinelle « buisson ardent »
	<i>Pelea anisata</i>	« Mokihana »
	<i>Ruta graveolens</i>	Rue des jardins

On peut distinguer la photosensibilisation en deux mécanismes physiopathologiques distincts : la phototoxicité et la photoallergie. Ces deux mécanismes ont des caractéristiques opposées (tableau IV).

TABLEAU IV *Les différences entre la phototoxicité et la photoallergie*

	Phototoxicité	Photoallergie
Fréquence	Grande	Faible
Délai d'apparition de la photosensibilisation	Dès la première prise	Sensibilisation préalable
Dose-dépendance	Oui	Non
Durée de photosensibilisation	Minutes à heures	24 à 48 heures
Aspect clinique	Coup de soleil	Eczéma
Zones atteintes	Limitées aux zones exposées	Peut parfois s'étendre aux zones protégées
Pigmentation	Fréquente	Absente
Evolution clinique	Favorable en quelques jours	Lente, possible photosensibilisation persistante

2.4.5 Diagnostic et prise en charge d'une photodermatose :

Le diagnostic d'une photodermatose repose sur plusieurs étapes : l'interrogatoire du patient, l'examen clinique et l'exploration photobiologique.

- **Interrogatoire du patient**(99) (93) (100)

La première et la plus importante étape du diagnostic est l'interrogatoire du patient. Il permet d'affirmer le rôle des UV. De nombreuses questions doivent être posées au patient afin de trouver les circonstances d'apparition :

- Les antécédents personnels et familiaux
- Le lieu d'exposition, l'intensité du soleil
- La durée d'exposition
- La prise de médicaments, l'application de produits topiques, crèmes, cosmétiques, huiles essentielles etc.
- Le délai d'apparition de la lésion après l'exposition. Cela permet de différencier la phototoxicité (de quelques minutes à quelques heures) et la photoallergie (quelques heures à quelques jours).

- **Examen clinique (100)**

L'examen clinique permet de mettre en évidence 2 points importants sur le diagnostic. Le premier point est la localisation des zones atteintes. Ce sont les zones exposées au soleil qui seront lésées (mains, bras, visage). Le deuxième point est l'aspect des lésions, elles permettent de différencier une photoallergie, formant des lésions de type eczéma et une phototoxicité présentant un érythème.

- **Exploration d'une photosensibilisation (99) (100)**

L'exploration d'une photosensibilisation peut se faire en deux temps :

- En urgence : si un patient est toujours sous médicament, un test de la dose érythémateuse minimale (DEM) sera mesuré. Il s'agit de la plus petite dose capable de provoquer un érythème. Elle s'exprime en mJ/cm^2 . La mesure sera faite par comparaison avec la DEM de même phototype. En cas de diminution de DEM, le médicament sera arrêté afin de renouveler les tests plus tard. Si les tests se normalisent, cela confirmera la photosensibilisation. Cela permettra aussi de connaître la durée de la photosensibilité.
- Quelques temps après l'épisode clinique, le test à l'aide de photopatch sera réalisé.

Photopatch test (101) : le principe du photopatch est le même principe que pour les patch-test. La méthode consiste à poser dans le dos du patient les allergènes à tester. Dans le cas des phototest, le matériel utilisé devra être opaque à la lumière comme par exemple les cupules en aluminium Finn Chambers®. Les crèmes ou liquides sont dilués ou directement appliqués. La peau doit ne doit pas être lésée et ne pas avoir été exposée au soleil le mois précédent.

En pratique, on réalise dans un premier temps la détermination de la DEM (Dose érythémateuse minimale) c'est-à-dire la plus petite dose qui crée un érythème sur la peau. Un DEM inférieur à $30 \text{ J}/\text{cm}^2$ est considérée comme pathologique.

Les allergènes sont posés en trois exemplaires, l'un sert de témoin, l'un est exposé aux UVA, à une dose conventionnelle de $5 \text{ MJ}/\text{cm}^2$, le dernier est exposé à une dose équivalente à $0,75 \text{ mJ}/\text{cm}^2$ en UVB ou spectre total.

On procède à plusieurs lectures, une première lecture après 48 heures ou 76 heures puis une seconde lecture à 96 heures (4 jours). Il est aussi recommandé de procéder à une lecture dans les quelques minutes qui suivent afin d'écarter certains allergènes comme l'oxybenzone ou la prométhazine responsable d'une urticaire de contact photodéclenchée.

Résultat : plusieurs résultats sont possibles :

- **Les 3 tests sont négatifs** : il n'y a pas d'allergie de contact, ni de photosensibilisation.
- **Le témoin est négatif, le test irradié par UVA et/ou UVB positif** : il y a une photoallergie en UVA et/ou UVB.
- **Le témoin est positif et les test UVA et/ou B nettement plus positif** : il y a une allergie de contact photoaggravé.
- **Les 3 test sont irradiés de la même façon**, on parlera d'une allergie de contact simple sans photoaggravation, c'est-à-dire que le soleil n'est pas intervenu dans les lésions.

Partie 3 : utilisation thérapeutique

3 Les huiles essentielles photosensibilisantes

3.1 Introduction

Les plantes sont responsables d'effets néfastes comme les phytophotodermatoses. C'est une dermatose qui résulte du contact d'une plante (phyton = végétal en grec ancien) avec la peau et du soleil (phos/photos = lumière en grec ancien). L'effet est semblable à une photosensibilisation exogène et donne un effet « coup de soleil ».

Cet effet est connu depuis l'Antiquité, dès -2000 avant JC en Egypte, on utilisait le jus d'*Ammi majus* et l'exposition au soleil pour traiter le vitiligo. En Inde, on utilisait des extraits bouillis de psoralier (*Psoralea corylifolia*) pour traiter le vitiligo aussi appelé « lèpre blanche » (96). Le nom psoralène est un dérivé du nom de cette substance. C'est en 1834 que fut isolée la première furocoumarine, ce fut Kalbruner qui isola le 5-méthoxypsoralène de l'huile essentielle de bergamote.

Comme nous l'avons vu précédemment, la majorité des phototoxicités sont dues à la présence de furocoumarines principalement retrouvées dans quatre familles : les Apiacées, les Rutacées, les Fabacées et les Moracées. Les furocoumarines sont aussi appelés furanocoumarines ou encore psoralènes par abus de langage.

Les huiles essentielles issues des plantes appartenant à ces familles sont riches en furocoumarines et sont donc potentiellement photosensibilisantes selon l'utilisation. Le pharmacien a pour rôle de prévenir les patients du risque et d'informer les patients de ne pas s'exposer au soleil dans les 8 heures suivant la prise d'huile essentielle. Cette précaution est à prendre quelle que soit l'utilisation, par voie cutanée ou même par voie orale.

Le terme de phytovigilance a été inventé pour définir la surveillance des produits composés de plantes. Cette surveillance concerne tous les produits que ce soit des cosmétiques, des compléments alimentaires ou des médicaments. Grâce à l'essor de la phytovigilance de nombreux effets indésirables ont pu être détectés ainsi que les interactions entre les produits à base de plantes et les médicaments allopathiques. Peu d'études sont faites sur la phototoxicité des huiles essentielles. Les études reposent sur l'observation de cas de phototoxicité des plantes dont sont extraites les huiles essentielles et présument de la toxicité de ces dernières.

Une étude a été réalisée en 2014 sur 1507 patients français sur l'utilisation des huiles essentielles. Dans cette étude, 286 personnes ont affirmé utiliser des huiles essentielles par voie cutanée. La première dans le classement des huiles essentielles est l'huile de lavande suivie par l'huile essentielle d'eucalyptus. Dans ce classement, on retrouve l'utilisation de l'huile essentielle de *Citrus* qui contient du bergaptène et du psoralène, molécules photosensibilisantes. De plus cette étude montre que la nuque et le visage sont les zones où les femmes appliquent le plus souvent des huiles essentielles ce qui augmente le risque d'accident si elles s'exposent au soleil juste après l'application (102).

3.2 Biosynthèse des furocoumarines

3.2.1 Biosynthèse des coumarines (103)

Les furocoumarines dérivent de la condensation des coumarines ou 1,2-benzopyrone et d'un noyau furane (figure 22) (104). Ils appartiennent à la famille des phénylpropanoïdes. Ce sont des métabolites secondaires produits par la plante principalement dans les parties aériennes comme les feuilles. Elles sont ensuite stockées dans les racines (105). La coumarine provient de la transformation de la phénylalanine par la voie de l'acide shikimique en acide cinnamique. Après plusieurs transformations la synthèse aboutit à la coumarine.

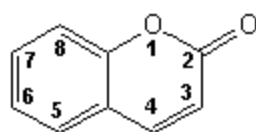
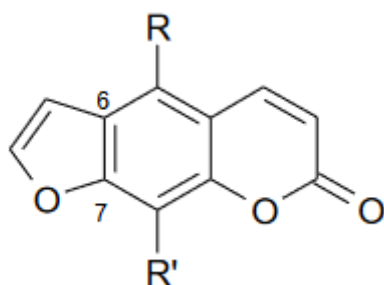


FIGURE 22 : Coumarine ou 1,2-benzopyrone(103)

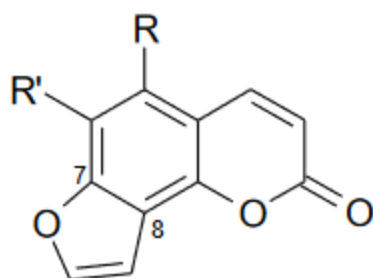
3.2.2 Présentations des principales furocoumarines

Selon la position du noyau furane, on distingue 2 types de furocoumarines : les furocoumarines linéaires qui comprennent le psoralène et ses dérivés, le noyau est alors substitué en position 6 et 7 et les furocoumarines angulaires avec l'angélicine et ses dérivés dont le noyau est substitué en position 7 et 8 (figure 23 et 24) :



Génine	R	R'
Psoralène	H	H
Bergaptène	OCH3	H
Xanthotoxine	H	OCH3

FIGURE 23 : 6,7-furocoumarines ou furocoumarines linéaires (103)



Génine	R	R'
Angélicine	H	H
Pimpinelline	OCH ₃	OCH ₃

FIGURE 24 :7,8-furocumarines ou furocoumarines angulaires (103)

L'ombelliférone est le précurseur de la synthèse des furocoumarines linéaires et angulaires. Une unité isoprène ou diméthylallylpyrophosphate (DMAPP), provenant de la biosynthèse des terpènes, est ajoutée. Le DMAPP peut se fixer à l'ombelliférone sur deux carbones différents : il se fixe sur le C-6 dans la synthèse des furocoumarines linéaires et en C-8 dans la synthèse des furocoumarines angulaires. L'enzyme catalysant cette réaction est la diméthylallyl transférase (aussi appelée diméthylallylpyrophosphate).

Dans la biosynthèse des furocoumarines angulaires l'osthénol subit deux étapes successives sous l'action de la Columbianétine synthase pour aboutir à l'angélicine, elle-même précurseur des autres furocoumarines angulaires.

Dans la biosynthèse des furocoumarines linéaires, la déméthylsubérosine se cyclise en marmesine. Après deux étapes successives conduisant à l'élimination du groupement hydroxyisopropylique, la marmesine est transformée en psoralène. Cette dernière peut ensuite subir d'autres transformations pour aboutir à la synthèse d'autres furocoumarines linéaires (figure 25) (106).

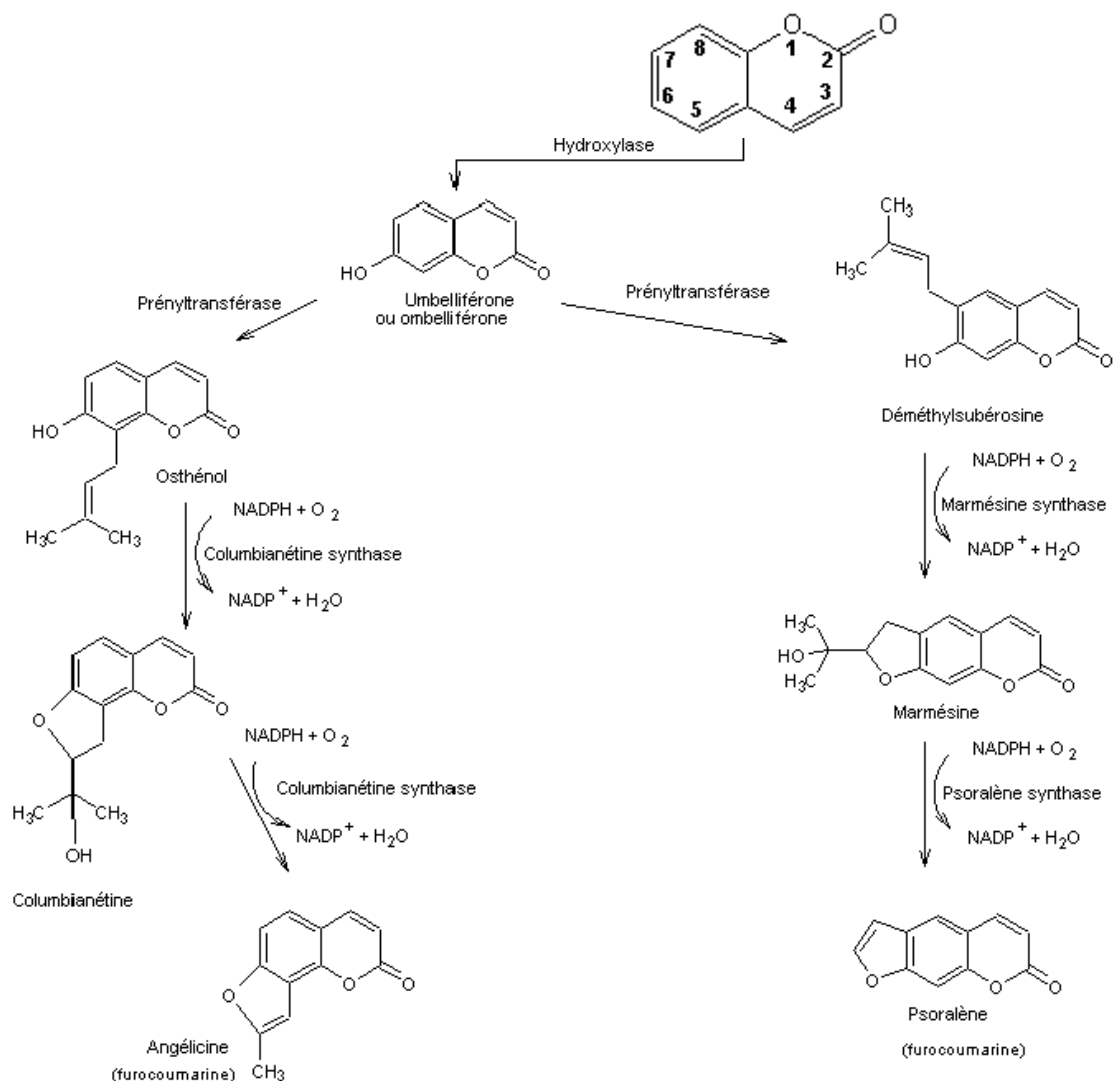


FIGURE 25 : synthèse des furocoumarines à partir de l'ombelliférone (103)

3.2.2.1 Mécanisme de photosensibilisation

- Interaction des furocoumarines avec les acides nucléiques (107)(108)(109)**

L'interaction entre les furocoumarines et les acides nucléiques a été découverte en 1965 (Musajo. *et al*). Elle ne fait pas intervenir l'oxygène. L'interaction se produit en 2 actions : dans un premier temps la furocoumarine, à son état fondamental, non irradiée, va s'intercaler entre les doubles hélices des bases de l'ADN. Puis l'exposition aux UVA va exciter la furocoumarine et conduire à la formation de mono adduits ou de bi-adduits (figure 26). Cette réaction est appelée photocycloaddition.

Plusieurs études démontrent que les furocoumarines interagissent essentiellement avec la thymine. Les carbones en position 2' et 3' ou 3 et 4 du psoralène se lient avec les carbones en positions 5,6 de la thymine (figure 26).

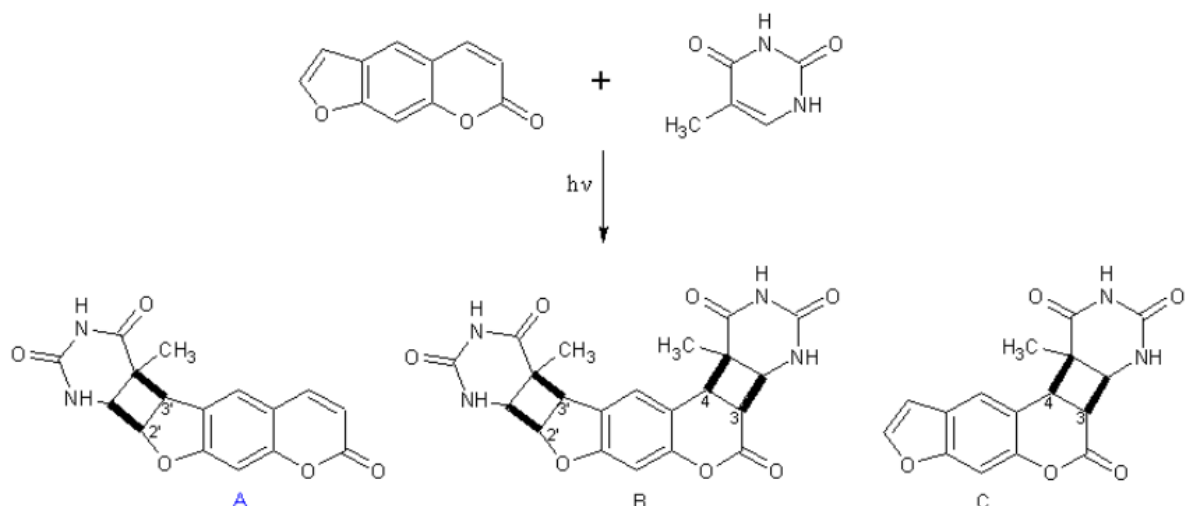


FIGURE 26 (A, B, C) : Photocycloadditions possibles du psoralène sur une base thymine.
 (A) Photoaddition monovalente sur les carbones 2' et 3' du psoralène. (B) Photoaddition bivalente sur les carbones 3, 4 et 2', 3' du psoralène. (C) Photoaddition monovalente sur les carbones 3 et 4 du psoralène (110).

Cette double cycloaddition provoque des troubles mutagènes importants dans les cellules eucaryotes et procaryotes. C'est pourquoi de nombreuses recherches dans le domaine de la photochimiothérapie étudient le processus monofonctionnel (Figure 27).

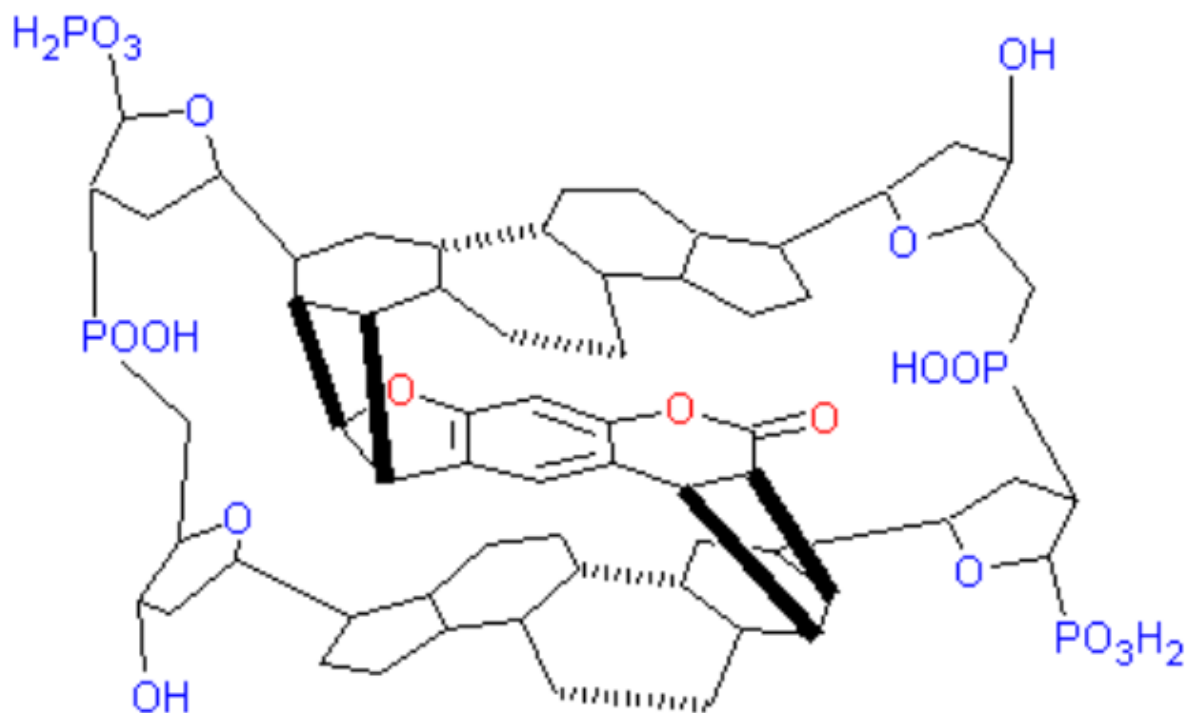


FIGURE 27 Photocycloaddition croisée entre une furocoumarine et deux thymines au sein de la double hélice d'ADN (110)

Les différentes furocoumarines interagissent avec plus ou moins d'affinité avec les acides nucléiques. Les furocoumarines linéaires comme le psoralène auront plus de facilité à s'insérer entre les brins d'ADN que les furocoumarines angulaires (111).

- **Interaction avec les protéines (107)**

Plusieurs études ont démontré que les furocoumarines interagissent avec les protéines. Elles peuvent induire des dégâts différents. La liaison aux enzymes entraîne leur désactivation. Les furocoumarines peuvent aussi agir sur les cytochromes. Par exemple le bergaptène contenu dans l'huile essentielle de pamplemousse inhibe de façon irréversible le cytochrome 3A4 hépatique. Cela a pour conséquence une diminution de métabolisation des médicaments ce qui rallonge la durée de vie des médicaments et peut causer un surdosage.

- **Interaction avec les lipides (108) (112) (113)**

Les furocoumarines peuvent aussi interagir avec les acides gras insaturés. La réaction peut se faire de deux manières : par la réaction photodynamique faisant intervenir l'oxygène et par la réaction indépendante de l'oxygène. Ces deux réactions ont des conséquences différentes : la première aboutira à la formation de radicaux libres et la deuxième aboutira à la formation d'un photoadduit (figure 28).

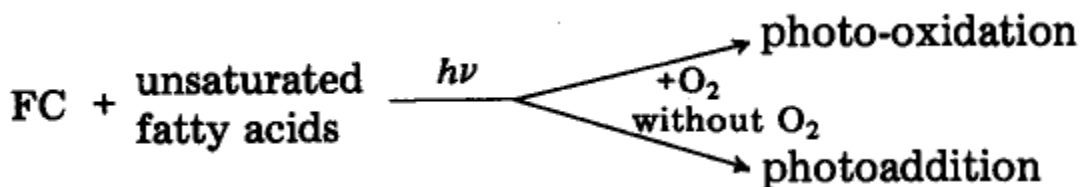


FIGURE 28 : schéma résumant les différentes réactions entre les furocoumarines et les acides gras insaturés après exposition aux UV(107).

La réaction est similaire à la réaction avec les acides nucléiques : la furocoumarine va s'insérer entre les acides gras insaturés qui constituent la membrane cellulaire tels que les phospholipides, l'acide linoléique et la lécithine. Après exposition aux UV, les furocoumarines vont former des liaisons covalentes avec les acides gras et former un photoadduit. Une étude a démontré ce phénomène sur des plaquettes humaines. Le 8-méthoxypsoralène (8-MOP), aussi appelé xanthotoxine forme un cycloadduit avec l'acide linoléique. Le cycloadduit a une structure moléculaire proche du diacylglycérol. En raison de cette ressemblance, le cycloadduit a des propriétés similaires au diacylglycérol comme l'activation la protéine kinase C (PKC). Dans ce cas, le cycloadduit va se substituer au diacylglycérol et activer la PKC. Cela va entraîner une cascade de signalisation qui va aboutir à une augmentation de la mélanogénèse. C'est ce qui explique l'hyperpigmentation observée dans le cas d'une photosensibilisation aux furocoumarines (figure 29).

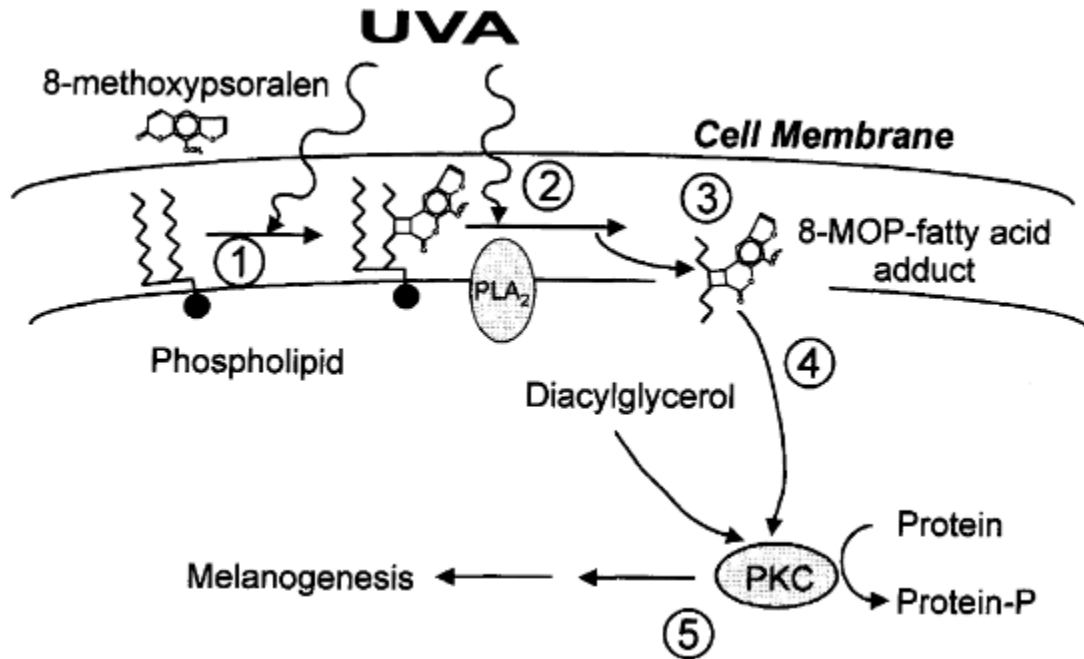


FIGURE 29 : Mécanisme de l'activation de la protéine kinase C par l'adduit xanthotoxine-acide gras déclenchant la mélanogénèse(114)

3.2.3 Point sur la PUVA thérapie

Les effets des furocoumarines sur l'organisme sont utilisés dans le traitement de certaines maladies de peau comme le vitiligo ou bien le psoriasis, pelade, dermatite atopique. C'est le 8-méthoxypsoralène commercialisé, sous le nom de MELADININE® qui est utilisé car c'est la furocoumarine qui a le plus d'affinité avec les acides nucléiques. La MELADININE® est administrée par voie orale à 0.6 mg/Kg puis le patient est exposé aux UV 2 à 3 heures après. Le traitement exploite les effets biologiques du 8-méthoxypsoralène comme l'effet antiprolifératif dû aux lésions de l'ADN ou bien encore l'effet photoprotecteur par activation de la mélanogénèse (115) (116).

3.2.4 Huiles essentielles contenant des furocoumarines

3.2.4.1 Les huiles essentielles provenant des Apiacées :

Les Apiacées, autrefois appelées Umbellifères, regroupent près de 3000 espèces. C'est une famille qui s'identifie facilement par son inflorescence « en ombelle » (figure 30). Elle regroupe beaucoup d'espèces que l'on retrouve dans l'alimentation comme la carotte, le navet, le céleri, le fenouil en légumes, le persil, le cumin, le carvi et la coriandre en condiments. Les Apiacées sont la famille où l'on retrouve la majorité des photosensibilisations par contact (117).

En Europe et en Amérique du Nord, la grande Berce (*Heracleum sphondylium*) est la principale cause de phytophotodermatites. Cette atteinte est nommée « Strimmer-dermatitis ». Il s'agit des personnes utilisant des débroussailleuses portables. Les projections d'herbes entrent en contact

avec la personne entraînant des lésions en forme de stries (macules et papules érythémateuses) qui apparaissent au bout de quelques heures (118).

Les huiles essentielles venant des Apiacées sont principalement utilisées pour traiter les troubles digestifs. La plupart ont une activité antispasmodique et stimulent la digestion.

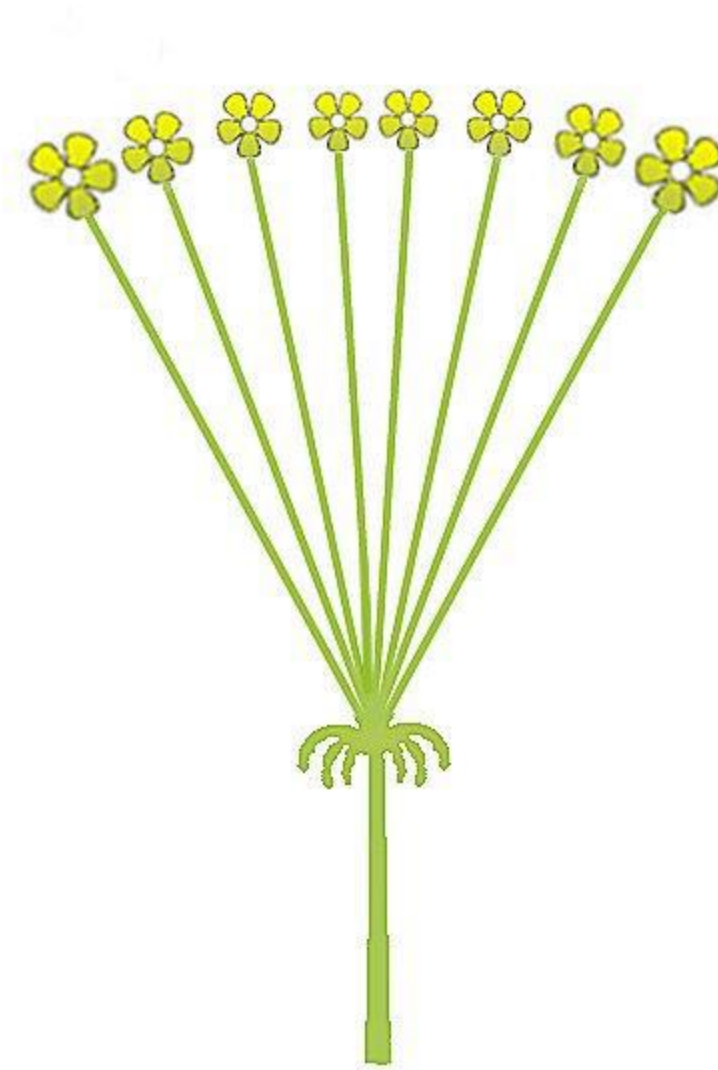


FIGURE 30 : *inflorescence en ombelle des Apiacées* (119)

Nous allons maintenant aborder la monographie des différentes huiles essentielles contenant des furocoumarines.



FIGURE 31 : Angélique(*Angelica archangelica*)(121)

- Famille : Apiacées
- Partie utilisée : racine
- Composition biochimique :
 - Monoterpènes (73%) : α et β -pinènes, limonène (13%)
 - Esters aliphatiques et terpènes (1.5-2%) acétates de bornyle et de transverbényle
 - Alcaloïdes : nitro-menthadiènes
 - **Furocoumarines** : angélicine, archangélicine, bergaptène
 - Coumarines : ombelliférone
- Propriétés :
 - Sédatrice, équilibrante et apaisante
 - Eupéptique, carminative, antispasmodique
 - Anticoagulante, anti inflammatoire,
 - Renforce le moral, encourage, réconforte
- Indications :

- Entérocolites spasmodiques
 - Aérocolie (flatulences, ballonnements)
 - Hémoglycémie
 - Anxiété, fatigue nerveuse, insomnie
- Contre-indications/Précaution d'emploi :
 - En raison de la modification de la fluidité sanguine, l'huile essentielle est contre indiquée chez les personnes hémophiles, souffrant de problèmes rénaux, prenant des anticoagulants, des antiagrégants plaquettaires ou de l'aspirine.
 - L'huile essentielle est irritante pour la peau, il faut la diluer (mélange 20% d'huile essentielle dans 80% d'huile végétale).
 - L'huile essentielle contient du limonène qui est une molécule potentiellement allergisante, il est préférable de tester l'huile essentielle avant de l'utiliser (deux gouttes au creux du coude pendant au moins 24 heures afin de vérifier qu'il n'y ait pas de réaction).
 - Voies d'utilisation :
 - Voie orale : 2 gouttes 3 fois par jour pendant 7 jours
 - Voie cutanée : appliquer 2 gouttes pures sur le plexus solaire, les poignets, les plantes des pieds

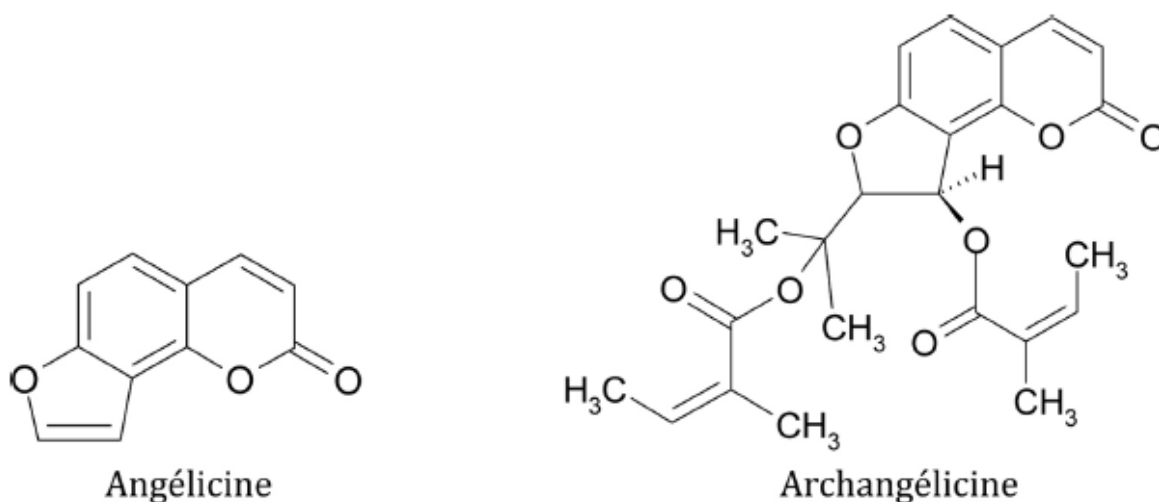


FIGURE 32 : principales furocoumarines de l'huile essentielle d'angélique (122)

Les principales furocoumarines de cette huile essentielle sont des furocoumarines angulaires.

Céleri (*Apium graveolens*)



FIGURE 33 : Céleri (*Apium graveolens*) (121)

- Famille : Apiacées
- Parties utilisées : feuilles fraîches
- Composition Biochimique : **feuilles fraîches**
 - Monoterpènes : 65-95% limonène α et γ -terpinènes (6% transocimène)
 - Sesquiterpènes : β -sélinène
 - Monoterpénols : p-menth-8-en-12diol et isomère (%élevé) α -terpinéol
 - Monoterpénones : carvones (10%)
 - Esters terpéniques : acétate de cis-et trans-carvyl (2 à 20%)
- **Racines** : terpènes, phtalides et furocoumarine dont le bergaptène
- Propriétés :
 - Régénération des cellules hépatiques et des fonctions rénales
 - Tonique digestive, stimulante hépatique, apéritive ++
 - Stimulant rénal ++, antiseptique urinaire ++
 - Anti-pigmentaire ++
 - Immunostimulant
 - Veinotonique et vasoconstrictrice
 - Anxiolytique, calmante, neurotonique
 - Anaphrodisiaque
- Indications :
 - Mauvaise haleine, inappétence, digestion lente
 - Suites infections hépatiques ou rénales
 - Hémorroïdes
 - Taches pigmentaires de vieillesse ++
 - Fatigue, asthénie ++, instabilité, troubles du sommeil, décontraction, stress

- Contre-indications :

- Ne pas utiliser la plante entière neurotoxique en raison de la présence de cétones(carvones)
- Contient du limonène, molécule potentiellement allergisante
- Grossesse, allaitement et jeunes enfants

Peu de cas de photosensibilisation ont été répertoriés avec l'utilisation de l'huile essentielle de céleri. Quelques cas ont été répertoriés dans la littérature après ingestion de céleri.

Le cas de photosensibilisation par ingestion d'huile essentielle est très rare, le risque est plus élevé en cas d'exposition directe au soleil après une application cutanée. Les cas rapportés sont dus à une très grande ingestion de céleri suivie d'une exposition directe aux UVA comme dans le cas de la PUVAthérapie (123) (124)(125) (Figure34).



(126)

FIGURE 34 *Cas d'une photodermatose due à une ingestion de bouillon de céleri la veille d'une exposition au UV.*

Fenouil (<i>Foeniculum vulgare var dulce</i>)(127) (10)
--



FIGURE 35: Fenouil (*Foeniculum vulgare var dulce*)(128)

- Famille : Apiacées
- Partie utilisée : herbe fleurie
- Composition Biochimique :
 - Phénol méthyl-éthers : trans- anéthol 50à 70%
 - Monoterpènes : α -pinène, limonène
 - Coumarines : ombelliférone, aesculétine
 - Cétones : fenchone (0.3-2.6%), camphre (0.3%)
 - furocoumarines : bergaptène, psoralène , séseline
- Propriétés :
 - Antispasmodique et analgésique digestif, cardiovasculaire, neuromusculaire
 - Stimulant digestive, hépatobiliaire, cholagogue, cholérétique, carminatif, apéritif
 - Vermifuge
 - Oestrogen-like +++, emménagogue, galactogène
 - Psychoactive, tonique cardiaque
- Indications :
 - Trouble digestifs accompagnés de spasmes et tous les troubles ayant attrait à la digestion : dyspepsies, gastralgies, colite spasmodique, entéralogie, aérophagie, météorismes, flatulences

- Troubles féminins : aménorrhée ++, absence de règles, règles irrégulières, règles douloureuses
 - Douleurs ostéoarticulaires, lombalgies
- Voies d'utilisation :
 - Orale : 1 goutte 2 fois par jour pendant 7 jours
 - Cutanée diluée à 20% en massage
- Contre-indications :
 - Pathologie cancéreuse hormono-dépendante
 - Déconseillé en cas d'hypothyroïdies
 - Déconseillé de s'exposer au soleil en raison des risques de photosensibilisation

Panais (*Pastinaca sativa*) (10)

- Famille : Apiacées
- Parties utilisées : racines ou plantes entières
- Composition Biochimique :
 - Monoterpènes : terpinolène 40 à 70 %
 - Phénols méthyl-éthers : myristicine 17-40%
 - Furocoumarines : xanthotoxine, bergaptène, isopimpinelline
- Propriétés :
 - Antisléreuse +
 - Antispasmodique
- Indications :
 - Sclérodémie catarrhale, glaucome ++
 - Entéocolite spasmodique
- Contre-indication : éviter l'utilisation cutanée en raison du risque de photosensibilisation

Il n'y a pas d'étude démontrant une photosensibilisation provoquée par l'huile essentielle de panais mais il existe des études démontrant la photosensibilisation du panais, notamment chez les chevaux (82).

Certaines études ont démontré l'effet antioxydant de l'huile essentielle de panais et qui pourrait être utilisée en tant que conservateur dans l'alimentation. (129).



FIGURE 36 :inflorescence de panais(*Pastinaca sativa*)(130)

Khella : <i>Ammi visnaga</i>(131) (10)

- Famille : Apiacées
- Partie utilisée : graines
- Composition Biochimique :
 - Monoterpénols : linalol, bornéol
 - Esters aliphatique, terpénique, et aromatique : acétate de bornyle et de sesquiterpényles, isovalérate de benzyle
 - Courmarines : marmesine
 - Furocoumarines : 8-hydroxybergaptène, psoralène
 - Pyrocoumarines :
 - Chromones : khelline(1%) visnagène(0.1%)
- Propriétés :
 - Antispasmodique très puissant ++(esters), agit comme la papavérine : coronarodilatatrice, bronchodilatatrice +, urétérodilatatrice +
 - Action décontractante immédiate, relaxante
 - Anti-infectieuse (alcools) de la cavité buccale
- Indications :
 - Crise d'asthme +++, insuffisance coronarienne ++
 - Sensations d'oppression, difficultés respiratoires, toux asthmatiforme
 - Spasmes nerveux, colites spasmodiques+, colite hépatique +, spasmes digestifs+
 - Calculs biliaires, colites néphrétiques ++
 - Athéroscléroses+, hémoglyciémie +
 - Gingivites, aphtes
- Voies d'utilisation :
 - Voie orale : 1 goutte sous la langue en crise
 - Voie cutanée : en toute petite quantité car très phototoxique (furocoumarines) : 2 gouttes sur le plexus nerveux
 - Voie aérienne : 3 à 4 inspirations profondes au flacon
 - Voie rectale :
 - Enfants : 75mg/ suppositoire
 - Adultes : 150 mg/suppositoire

Contre-indications :

- Contient des molécules potentiellement allergènes : linalol, limonène et géraniol
- Contre indiqué chez les femmes enceintes et allaitantes
- Contre indiqué chez les enfants de moins de 3 ans

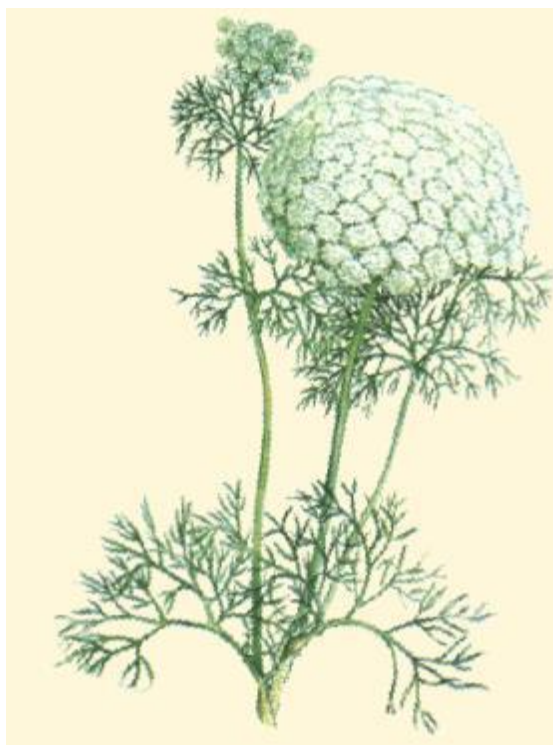


FIGURE 37: *khella* (*Ammi visnaga*) (132)

Livèche (<i>Levisticum officinale</i>) (10)
--

- Famille : Apiacées
- Parties utilisées : racine et rhizome
- Composition Biochimique :
 - Monoterpènes (12-25%) : α -pinène (2 à 4.5%), β -pinène, β -phelladrène(2.5%)
 - Sesquiterpènes (<10%) : α -copaène,(2%) trans- α -bergamote (0.5%)
 - Hydrocarbures (5-15%) : pentylbenzène (1.7%)
 - Monoterpénols et alcool (8%) hexanol
 - Esters terpéniques (<1%) acétate de terpényle
 - Monoterpénones : (<1 %) camphre, carvone
 - Phtalides : (50-55%) : acide sédatonique, alkyl phtalides, butylidenphtalides (30-32%)
 - Coumarines : ombelliférone
 - Furocoumarines : psoralène et bergaptène
- Propriétés :
 - Anti-infectieuse, antibactérienne, antifongique, antiparasitaire
 - Détoxifiante hépatique ++, drainante ++, stimulante hépatique ++,
 - Diurétique
 - Neurotonique, myotonique
- Indications :
 - Intoxication alimentaire, chimique et médicamenteuse ++
 - Hépatite virale
 - Surcharges ++
 - Toxémie ++, hémoglyase , chimiothérapie +
 - Urticaire dû à un médicament
 - Psoriasis ++
- Voies d'utilisation
 - Orale : 1 goutte 3 fois par jour pendant 7 jours.
 - Cutanée :
 - 2 gouttes pures sur une petite surface 3 fois par jour
 - Diluée à 20 % dans une huile végétale en massage 3 fois par jour
- Contre-indications/ Précaution d'emplois :
 - Contre-indiquée chez les moins de 6 ans
 - Usage externe prolongé en raison du risque de photosensibilisation
 - Contient du linalol et du limonène pouvant être allergènes
 - Contre-indiqué aux femmes enceintes et allaitantes



FIGURE 38: *livèche (Levisticum officinale)*(133)

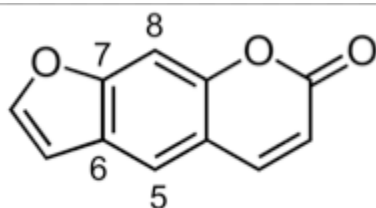
3.2.4.2 Les Huiles essentielles provenant des Rutacées

Les Rutacées regroupent environ 1600 espèces et forment la 2^{ème} famille la plus importante contenant des furocoumarines. Les *Citrus* en particulier contiennent une haute concentration en furocoumarines (134).

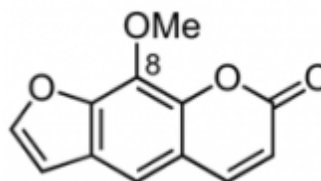
L'huile essentielle des *Citrus* est obtenue par pression à froid des zestes. En raison de cela, la durée de conservation ne dure pas au-delà de 2 ans. Comme nous avons vu précédemment l'huile essentielle d'orange est la plus produite dans le monde puisqu'elle découle de la production de jus d'orange. Selon une étude faite au Royaume-Uni, l'huile essentielle de citron utilisée dans les boissons représente la plus grande source de furocoumarines par alimentation (18).

L'huile essentielle extraite à partir des plantes appartenant à la famille des Rutacées ont plusieurs indications thérapeutiques : elles peuvent être utilisées dans les troubles digestifs comme le mal des transports, les spasmes mais aussi le stress, l'anxiété et la dépression.

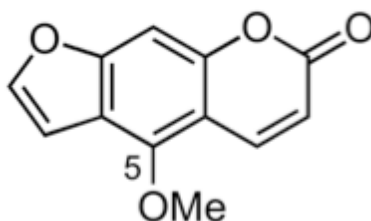
Les Rutacées contiennent des furocoumarines principalement linéaires ce qui les rend plus à risques de phototoxicité car comme nous l'avons vu précédemment, elles s'intercalent plus facilement dans les brins d'ADN.



Psoralène



8 méthoxypsoralène ou xanthotoxine



4 méthoxypsoralène

ou Bergaptène

Bergamote (*Citrus bergamia*)(10)



FIGURE 39 : *Bergamote (Citrus bergamia)* (135)

- Famille : Rutacées
- Partie utilisée : zeste
- Composition Biochimique :
 - Monoterpènes : α -pinène, camphène, +/- limonène
 - Alcool aromatique : α dihydrocuminique
 - Alcool monoterpénique : linalol, nérol, géraniol, α -terpinéol
 - Esters terpéniques : acétate de linalyle (29%)
 - Aldéhydes : citrals
 - Coumarines et furocoumarines : bergamottine, bergaptène, bergaptole, auraoténole, limettine, byakangélicine ,5-géranoxycoumarine
- Propriétés :
 - Antibactérienne (staphylococcique, streptococcique et méningocoque)
 - Antispasmodique++
 - Antiseptique ++ et purifiant, assainissant
 - Astringente : tend les tissus
 - Régénère la peau
 - Lutte contre l'excès de sébum, la séborrhée
 - Sédatrice ++, calmante ++, anxiolytique, facilite le sommeil

- Indications :
 - Trouble digestif d'origine nerveuse : aérocolie+, colite spasmodique +, manque d'appétit
 - Peau : vitiligo, dermatoses+
 - Agitation ++, anxiété, angoisses
 - Insomnie++
 - Névrites+, céphalée, sciatique
- Voies d'utilisation :
 - Voie orale : 1 à 2 gouttes 3 fois par jour pendant 7 jours sur un comprimé neutre à sucer
 - Voie cutanée : 2 gouttes pures sur un bouton 3 fois par jour pendant 2 à 3 jours
 - Voie aérienne : diffusion déstressante : 10 gouttes pour une diffusion de 30 minutes
- Contre-indications/Précaution d'emplois :
 - Très allergisante : (limonène, linalol, géraniol) : toujours la diluer pour une application cutanée. Tester l'huile en appliquant 1 goutte dans le creux du coude et attendre 24 heures afin de vérifier qu'il n'y ait pas de réaction.

Contre-indiquée pour les enfants de moins de 6 ans et les femmes enceintes et allaitantes

Dans cette étude, deux cas de photosensibilisation ont été répertoriés (136):

- Cas n°1 :



FIGURE 40 : Réaction de photosensibilisation du visage avec des marques rouges. La patiente tient l'huile essentielle de bergamote qu'elle utilise (137)

Une femme de 54 ans de phototype 3 se présente avec des rougeurs douloureuses sur le visage, œdémateux, sur une zone délimitée avec des bulles dans une distribution en forme de papillon. La patiente avait appliqué de l'huile de bergamote sur le visage et s'est exposée plusieurs heures au soleil.

Elle affirme durant l'interrogatoire n'avoir appliqué aucune autre crème.

La patiente a été traitée par des crèmes à base de corticoïdes. Au bout d'une semaine les lésions étaient fortement estompées et au bout de deux semaines toutes les lésions avaient disparu sans complication.

La patiente a eu comme instructions de ne pas s'exposer au soleil pendant plusieurs semaines afin d'éviter les risques d'hyperpigmentation et d'inflammation (figure 39).

○ Cas n°2 :



FIGURE 41 : *patiente présentant des lésions rouges, douloureuses après contact avec l'huile essentielle de bergamote (137).*

Une patiente de 41 ans de phototype 2 se présente avec des lésions douloureuses, rouges oedémateuses dans une zone limitée. La patiente présente aussi des bulles au niveau du visage, du cou, des bras et des paumes des mains. La patiente était allée dans un sauna où l'huile essentielle de bergamote était diffusée pour l'inhalation. Quelques minutes après, la patiente raconte qu'elle est allée dans un salon de bronzage où elle a été exposée aux UV. Les lésions se sont développées 48 à 72 heures après l'exposition (figure 40).

La patiente fut traitée par des crèmes à base de corticoïdes et des analgésiques oraux, elle avait l'indication d'éviter l'exposition au soleil.

Dans les deux cas présentés, les lésions sont apparues 48 à 72 heures après l'exposition. Dans le cas n°1, les lésions étaient limitées au visage en comparaison au cas n°2 où les lésions étaient

disséminées. L'exposition aux UV et le véhicule de l'huile essentielle sont des facteurs qui jouent sur la gravité de la phototoxicité.

Citron vert (*Citrus limon*) (138)



FIGURE 42 : *Citron vert (Citrus limon)*(139)

- Famille : Rutacées
- Partie utilisée : zeste de citron
- Composition Biochimique :
 - Monoterpènes : limonène (54-72% et jusqu' à 80%) α et γ -terpinènes, paracymène (0.7 et 2.9 -14%)
 - Sesquiterpènes : β -bisabolène (2.5-4%)
 - Alcools aliphatiques : hexanol, octanol, nonanol, décanol,
 - Aldéhydes (2-3%) : hexanal, heptanal, 0.04%
 - Coumarines et furocoumarines : 1.5%, scopolétine, ombelliferone
- Propriétés :
 - Antiseptique de l'air++, antiinfectieuse, bactéricide ++, antivirale
 - Fluidifiante sanguine, vitamine P-like (action sur la microcirculation, diminution de la perméabilité des capillaires et augmentation de leur résistance) prévention des accidents d'origine hypertensive ou diabétique
 - Litholytique ++
 - Calmant nerveux
 - Stimulante digestive
- Indications :
 - Désinfection des locaux
 - Refroidissement, bronchite, fièvre, infection respiratoire

- Convalescence
 - Lithiase, nausées, maux des transports, détoxification hépatique
 - Colites néphrétiques ++
 - Rétention d'eau, surpoids
 - Hémogliase +
 - Prévention du diabète
 - Prévention de l'hypertension
 - Insuffisance veineuse : jambes lourdes, phlébite, varicosité, thrombose fragilité capillaire
 - Anxiété, épuisement,
- Voies d'utilisation :
 - Voie orale Adulte : 2 gouttes 3 fois par jour pendant 7 jours
 - Voie cutanée : diluée à 20% dans une huile végétale, pas d'exposition au soleil pendant 6 heures
 - Diffusion : quelques gouttes en synergie (encens, ravinstasra, eucalyptus radié)
- Contre-indication :
 - Ne pas s'exposer au soleil dans les 6 heures suivant l'application cutanée

Pamplemousse (*Citrus paradisi*)(10)



FIGURE 43 : *Pamplemousse (Citrus paradisi)* (140)

- Famille : Rutacées
- Partie utilisée : zeste de pamplemousse
- Composition Biochimique :
 - Monoterpènes : limonène (96-98%)
 - Aldéhydes aliphatiques et terpènes (1.5%) : nonanal, décanal, citrals, citronnelal
 - Coumarines et furocoumarines : aesculétine, auraptène, limettine, méranzine, bergaptole
- Propriétés :
 - Antiseptique, immunostimulante fébrifuge ++, désinfectante aérienne++
 - Antispasmodique
 - Revigorante
 - Stimulante hépatique, drainante rénale, tonique digestive, apéritive, détoxicante
 - Astrigente (dégraisse etaffermit la peau, stimule le métabolisme cutané)
 - Rééquilibrante psychique : régule et stimule
- Indications :
 - Assainissant des pièces, locaux, bureau
 - Toux, bronchite, coqueluche
 - Surmenage nerveux, décalage horaire +
 - Nausées de la grossesse
 - Varices, cellulite
 - Transpiration excessive
- Voies d'utilisation :
 - Voie orale : 2 gouttes 3 fois par jour pendant 7 jours
 - Voie cutanée : diluée dans une Huile végétale à 20%
 - Voie aérienne ; diffusion assainissante et relaxante : 10 gouttes pour 30 minutes de diffusion

- Contre-indications :
 - L'huile essentielle est phototoxique : ne pas s'exposer au soleil après application
 - Huile dermocaustique diluée l'huile à 20% dans une huile végétale

Rue odorante (<i>Ruta graveolens</i>)(10)
--



FIGURE 44 : Rue odorante (*Ruta graveolens*)(141)

- Famille : rutacées
- Partie utilisée : herbe florale
- Composition Biochimique :
 - Cétones aliphatiques : 2-nonanones(35%)
 - Furocoumarines : psoralène, rutarétine, bergaptène , xanthotoxine , rutamarine
- Propriétés :
 - Antiparasitaire++
 - Antispasmodique++
- Indications :
 - Parasitose cutanée ++
- Contre-indications :
 - Femmes enceintes
 - Enfants
 - Très neurotoxique ++

En raison de l'effet neurotoxique, l'huile essentielle de rue appartient exclusivement au monopole pharmaceutique. L'ANSM conseille de ne pas la délivrer, elle est très peu utilisée (142).

Limettier (*Citrus aurantifolia*)(10)



FIGURE 45: *Limettier (citrus aurantifolia)*(143)

- Famille : Rutacées
- Partie utilisée : zeste
- Composition Biochimique :
 - Monoterpènes : (72.7%) : limonène
 - Alcool monoterpénique et aromatique (4%) : linalol, α -terpinéol
 - Esters : acétate de décyle
 - Composés azotés
 - Aldéhydes : néral 4.4%, géraniol 71%
 - Furocoumarines
- Propriétés :
 - Sédatif +
 - Anti-inflammatoire ++
 - Antispasmodique ++
 - Anticoagulant
- Indications :
 - Anxiété, stress, névrosisme++
 - Entérocolites inflammatoires et spasmodiques++
 - Risque cardio-vasculaire
- Voies d'utilisation :
 - Voie orale : 2 gouttes 3 fois par jour pendant 7 jours
 - Voie cutanée : diluée dans une Huile végétale à 20%
 - Voie aérienne ; diffusion assainissante et relaxante : 10 gouttes pour 30 minutes de diffusion

- Contre-indication : usage cutané dû à la présence de furocoumarines photo sensibilisantes.

Combava (<i>Citrus hystrix</i>)(10)
--



FIGURE 46 : combava (*citrus hystrix*)(144)

- Famille : Rutacées
- Partie utilisée : zeste
- Composition Biochimique :
 - Monoterpènes : 55% : β -pinène
 - Sesquiterpènes : β -caryphyllène
 - Alcool terpénique : : linalol, citronnellol
 - Esters terpéniques : acétates de linalyl et de citronnellyle
 - Aldéhydes terpéniques : citronnellal
 - Coumarines et furocoumarines
- Propriétés :
 - Anti-infectieuses
 - Décongestionnante hépatique, fluidifiante biliaire
 - Neurotonique
 - *Hormon-like*
- Indications :
 - Congestion hépatique, atonie vésiculaire
 - Asthénie ++
 - Insuffisance ovarienne ; insuffisance testiculaire

- Contre-indication : usage cutané dû à la présence de furocoumarines photosensibilisantes.

CONCLUSION

D'autres plantes peuvent aussi être responsables de photoallergie. C'est le cas notamment des plantes contenant des lactones sesquiterpéniques. Ces dernières sont retrouvées chez les Astéracées, les Lauracées, les Frullaniacées et les Magnoliacées (145). Les photoallergies sont beaucoup moins présentes que les phototoxicités et sont plus difficiles à diagnostiquer. En effet la société de photo dermatologie a effectué une étude sur 10 ans de 1991 à 2001. Cette étude avait pour but de mettre au point une batterie standard de photopatchtests. Le nombre de photoallergies provoquées par les lactones sesquiterpéniques est de 12 cas en 10 ans sur 2067 malades testés. Parmi les végétaux testés, seul le Frullania provoquait une véritable photoallergie (6 cas).

Une autre plante capable de photosensibilisation est le millerpetuis (*Hypericum perforatum*). Il est utilisé pour lutter contre l'anxiété et la dépression. Ces propriétés sont dues à l'hypéricine contenue dans des glandes. C'est ce qui donne la coloration rouge des suc. C'est aussi cette substance qui est à l'origine de la phototoxicité de la plante. En effet elle peut être responsable du décès chez le bétail après ingestion de la plante et exposition au soleil(146). L'huile essentielle est peu utilisée, elle est extraite des parties fleuries et ne présente pas de risque de photosensibilisation (10).

Le traitement de la photosensibilisation débute par l'éviction de l'exposition aux UV et une hydratation de la peau. Les phototoxicités graves peuvent être traitées par des dermocorticoïdes associées à une hydratation sur les zones atteintes. Le pharmacien a le devoir de rappeler le risque de photosensibilisation à savoir ne pas s'exposer au soleil ou faire une séance d'UV dans les 8 à 12 heures après application ou ingestion d'une huile essentielle photosensibilisante.

Cette thèse a permis de mettre en évidence les aspects parfois dangereux des huiles essentielles, trop souvent considérées comme sans risque par les français. Le pharmacien, de par sa formation et son rôle de professionnel de santé un rôle important dans la prévention des dangers des huiles essentielles. Nous avons vu que les patients se tournent de plus en plus vers le naturel et que les huiles essentielles sont disponibles dans d'autres secteurs de la pharmacie (hormis celle appartenant au monopole pharmaceutique). C'est par ses compétences, ses connaissances et ses conseils que le pharmacien peut faire la différence sur la vente par rapport aux autres distributeurs.

BIBLIOGRAPHIE

1. Landrier J-F. Vitamine D : sources, métabolisme et mécanismes d'action. Cah Nutr Diététique. déc 2014;49(6):245-51.
2. Essential Oils Market Size & Share | Industry Growth Report, 2019-2025 [Internet]. [cité 6 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/essential-oils-market>
3. Le Docteur Valnet : Fondateur de l'Aromathérapie moderne - Docteur Valnet [Internet]. [cité 25 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.docteurvalnet.com/fr/content/6-docteur-valnet>
4. Jean B. Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales (4e ed.). Lavoisier; 2009. 1289 p.
5. Laurain-Mattar D. Critères de qualité des huiles essentielles. Actual Pharm. nov 2018;57(580):18-20.
6. ANSM. Recommandations relatives aux critères de qualité des huiles essentielles. :18.
7. Guerriaud M. Réglementation des huiles essentielles, un besoin de sécurité. Actual Pharm. nov 2018;57(580):21-5.
8. Gedda M. Les huiles essentielles : introduction à l'aromathérapie. Kinésithérapie Rev. janv 2007;7(61):13.
9. Pranarôm I Distillation et expression [Internet]. [cité 30 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.pranarom.com/fr/aromatherapie-scientifique/distillation-et-expression>
10. Pierre Franchomme. l'aromathérapie exactement. Roger Jollois. 2001.
11. Les huiles essentielles - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 1 oct 2019]. Disponible sur: [https://www.anism.sante.fr/Activites/Medicaments-a-base-de-plantes/Les-huiles-essentielles/\(offset\)/3](https://www.anism.sante.fr/Activites/Medicaments-a-base-de-plantes/Les-huiles-essentielles/(offset)/3)
12. Baller 1828 | Production [Internet]. [cité 25 janv 2020]. Disponible sur: https://www.baller1828.com/_fr/production.html
13. Qu'elle peut être verte ma chimie I: Discovery Service for Université de Tours [Internet]. [cité 26 sept 2019]. Disponible sur: <http://eds.b.ebscohost.com.proxy.scd.univ-tours.fr/eds/pdfviewer/pdfviewer?vid=1&sid=e214efae-5b39-44f0-ad83-4b9bef532912%40pdc-v-sessmgr06>
14. Paibon W, Yimnoi C-A, Tembab N, Boonlue W, Jampachaisri K, Nuengchamnon N, et al. Comparison and evaluation of volatile oils from three different extraction methods for some Thai

fragrant flowers: Comparison and evaluation of volatile oils from three different extraction methods. *Int J Cosmet Sci.* avr 2011;33(2):150-6.

15. Extraits CO2 : des huiles essentielles plus riches - <http://www.pierrefranchomme-lab.com> [Internet]. [cité 13 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.pierrefranchomme-lab.com/module/wtblog/post/41-1-extraits-co2-des-huiles-essentielles-plus-riches.html>
16. Ferhat MA, Boukhatem MN, Hazzit M, Chemat F. Rapid extraction of volatile compounds from Citrus fruits using a microwave dry distillation. *J Fundam Appl Sci.* 1 janv 2016;8(3):753-781-781.
17. Essential Oils Market Size & Share | Industry Growth Report, 2019-2025 [Internet]. [cité 11 mai 2020]. Disponible sur: https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/essential-oils-market?utm_source=google&utm_medium=cpc&utm_campaign=AdWords_Essential-Oils-Market_Type1_CMFE&gclid=CjwKCAjw7-P1BRA2EiwAXoPWA12cod-UFga6KO4TUsL7a8DMevAgjR5JGR-4OI8g4_5ReLwZaozMdxoCoNQQA12cod-BwE
18. Krausz PM. Huiles essentielles : un marché mondial en croissance. 2015;3.
19. politique de communication.pdf [Internet]. [cité 11 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.franceagrimer.fr/fam/content/download/20921/document/politique%20de%20communication.pdf>
20. Conf huile essentielle SIA2019- Partie 2 - échanges mondiaux.pdf.
21. Conf huile essentielle SIA2019-Partie 3 - débouchés2corrigé.pdf.
22. Soins anti-âge global huile Jeunesse Divine | L'OCCITANE [Internet]. L'OCCITANE en Provence. [cité 8 oct 2019]. Disponible sur: <https://fr.loccitane.com/huile-jeunesse-immortelle-divine,74,1,24740,1303003.htm>
23. 20170609135337e_Geranium_IFRA_48.pdf [Internet]. [cité 25 janv 2020]. Disponible sur: https://www.nhrorganicoils.com/uploads/20170609135337e_Geranium_IFRA_48.pdf
24. 2.2 - Etude marché de l'aromathérapie en pharmacie INTERNET.pdf [Internet]. [cité 23 oct 2018]. Disponible sur: <http://www.franceagrimer.fr/content/download/55759/539230/file/2.2%20-%20Etude%20march%c3%a9%20de%20l'aromath%c3%a9rapie%20en%20pharmacie%20INTERNET.pdf>
25. DELRAN P. DOSSIER : Les huiles essentielles - L'essence du réseau [Internet]. Bio Linéaires | le magazine professionnel des points de ventes bio, biodynamiques et diététiques. 2016 [cité 11 mai 2020]. Disponible sur: https://www.biolineaires.com/dossier__les_huiles_essentielles__l_essence_du_reseau/
26. 2.2 - Etude FAM Marché des HE.pdf.
27. Economie - CIHEF - Comité Interprofessionnel des Huiles Essentielles Françaises [Internet]. [cité 7 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.cihef.org/filiere/economie-marche-offre-concurrence>
28. Conf huile essentielle SIA2019- partie 1 - production3.pdf.
29. Production - CIHEF - Comité Interprofessionnel des Huiles Essentielles Françaises [Internet]. [cité 7 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.cihef.org/filiere/production-lavande-lavandin>

30. Conséquences de l'utilisation des huiles essentielles - Sénat [Internet]. [cité 9 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.senat.fr/questions/base/2012/qSEQ121002315.html>
31. Code de commerce - Article L121-1. Code de commerce.
32. Les compléments alimentaires | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 31 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/les-compl%C3%A9ments-alimentaires-0>
33. CA_Liste_HE_janvier2019.pdf [Internet]. [cité 9 janv 2020]. Disponible sur: https://www.economie.gouv.fr/files/files/directions_services/dgccrf/securite/produits_alimentaires/Complement_alimentaire/CA_Liste_HE_janvier2019.pdf
34. synadiet_liste_1_huiles_essentielles.pdf [Internet]. [cité 15 mai 2020]. Disponible sur: http://www.synadiet.org/sites/default/files/news/files/20180831_synadiet_liste_1_huiles_essentielles.pdf
35. synadiet_liste_2_huiles_essentielles.pdf [Internet]. [cité 15 mai 2020]. Disponible sur: http://www.synadiet.org/sites/default/files/news/files/20180831_synadiet_liste_2_huiles_essentielles.pdf
36. Autres produits à base de plantes - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 9 janv 2020]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-a-base-de-plantes/Autres-produits-a-base-de-plantes/\(offset\)/4](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-a-base-de-plantes/Autres-produits-a-base-de-plantes/(offset)/4)
37. Autres produits à base de plantes - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 12 nov 2019]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-a-base-de-plantes/Autres-produits-a-base-de-plantes/\(offset\)/4](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-a-base-de-plantes/Autres-produits-a-base-de-plantes/(offset)/4)
38. Le Citronellol dans les huiles essentielles [Internet]. [cité 9 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.compagnie-des-sens.fr/citronellol/>
39. AFNOR [Internet]. ISO. [cité 9 janv 2020]. Disponible sur: <http://www.iso.org/cms/render/live/fr/sites/isoorg/contents/data/member/00/17/1738.html>
40. Normes_AFNOR_HE.pdf [Internet]. [cité 9 janv 2020]. Disponible sur: https://www.doc-developpement-durable.org/file/Huiles-essentielles/FICHES_PLANTES&HUILES/Normes_AFNOR_HE.pdf
41. press releases - IFRA International Fragrance Association - in every sense [Internet]. [cité 2 mai 2019]. Disponible sur: http://www.ifraorg.org/fr/press-releases/document/23621?fbclid=IwAR1uo4uPd5F3ysvXwAkHJ-llddA5NYBlpC_U70UG3AnyVA27uREMLiNxldg#.XMsVXal6_IW
42. Updating our flagship safe use program [Internet]. [cité 10 janv 2020]. Disponible sur: <https://ifrafragrance.org/safe-use/introduction-enjoy-confidence/updating-our-flagship-safe-use-program>
43. A propos de l'Agence - ECHA [Internet]. [cité 18 nov 2019]. Disponible sur: <https://echa.europa.eu/fr/about-us>

44. La réglementation REACH [Internet]. Ministère de la Transition écologique et solidaire. [cité 13 nov 2019]. Disponible sur: <http://www.ecologique-solidaire.gouv.fr/reglementation-reach>
45. Comprendre REACH - ECHA [Internet]. [cité 18 nov 2019]. Disponible sur: <https://echa.europa.eu/fr/regulations/reach/understanding-reach>
46. Présentation - CIHEF - Comité Interprofessionnel des Huiles Essentielles Françaises [Internet]. [cité 18 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.cihef.org/interprofession-huiles-essentielles-francaises/presentation-cihef>
47. CENSO - L'origine - Filière des huiles essentielles françaises de lavande et lavandin [Internet]. [cité 20 mai 2019]. Disponible sur: <http://www.censo-lavande.fr/un-engagement-naturel-et-solidaire/un-engagement-naturel-et-solidaire-102.html>
48. European Federation of Essential oils: About us [Internet]. [cité 23 mai 2019]. Disponible sur: <http://www.efeo.eu/index.php?id=2>
49. Norme ISO 16128 : le décryptage de Cosmed.: Discovery Service for Université de Tours [Internet]. [cité 18 juin 2019]. Disponible sur: <http://eds.a.ebscohost.com.proxy.scd.univ-tours.fr/eds/pdfviewer/pdfviewer?vid=1&sid=361e8f9d-9677-4019-a312-408522ddaab0%40sdc-v-sessmgr01>
50. cosmos-standard-french-v2.pdf [Internet]. [cité 26 sept 2019]. Disponible sur: <https://cosmosstandard.files.wordpress.com/2017/01/cosmos-standard-french-v2.pdf>
51. Cosmébio, le label des cosmétiques bio et naturels [Internet]. 2017 [cité 25 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.cosmebio.org/fr/le-label/>
52. Les huiles essentielles BIO | Aromathérapie huiles essentielles | Puresentiel [Internet]. [cité 28 nov 2019]. Disponible sur: <https://fr.puresentiel.com/huiles-essentielles-bio-et-de-qualite>
53. Signes officiels de la qualité des produits alimentaires [Internet]. [cité 26 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/Publications/Vie-pratique/Fiches-pratiques/Signe-de-qualite>
54. Qui sommes-nous ? | Ecocert France - Organisme de contrôle et de certification [Internet]. [cité 27 nov 2019]. Disponible sur: <http://www.ecocert.fr/qui-sommes-nous/>
55. Les certifications Ecocert | Ecocert [Internet]. [cité 28 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.ecocert.com/fr/certification>
56. Couic-Marinier F, Lobstein A. Mode d'utilisation des huiles essentielles. Actual Pharm. 1 avr 2013;52(525):26-30.
57. Couteau C, Coiffard L. Pourquoi les cosmétiques bio ne sont pas meilleurs que les autres ? Actual Pharm. avr 2010;49(495):32-5.
58. Krausz PM. Huiles essentielles : un marché mondial en croissance. 2015;3.
59. LexUriServ.pdf [Internet]. [cité 11 mars 2020]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2003:066:0026:0035:fr:PDF>

60. Saurat J-H, Lipsker D, Thomas L, Borradori L, Lachapelle J-M. Peau et soleil. In: Dermatologie et Infections Sexuellement Transmissibles [Internet]. Elsevier; 2017 [cité 4 mars 2020]. p. 187-208. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9782294746499000143>
61. Abdayem R, Haftek M. Barrière épidermique. Ann Dermatol Vénéréologie. avr 2018;145(4):293-301.
62. Dréno B. Anatomie, immunologie de la peau et de ses annexes. Ann Dermatol Vénéréologie. févr 2008;135:149-52.
63. Peau et annexes cutanées. In: Embryologie et Histologie Humaines [Internet]. Elsevier; 2016 [cité 25 mars 2020]. p. 121-42. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9782294737794000068>
64. Hohl D. Physiopathologie de la kératinisation. :10.
65. Dréno B. Anatomie et physiologie de la peau et de ses annexes. /data/revues/01519638/v136sS6/S015196380972527X/ [Internet]. 19 nov 2009 [cité 9 déc 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/232246>
66. Passeron T, Ballotti R, Ortonne J-P. Mélanogenèse. EMC - Dermatol-Cosmétologie. nov 2005;2(4):204-16.
67. Passeron T. Physiologie du système pigmentaire. :8.
68. Sitek A, Rosset I, Żądzińska E, Kasielska-Trojan A, Neskromna-Jędrzejczak A, Antoszewski B. Skin color parameters and Fitzpatrick phototypes in estimating the risk of skin cancer: A case-control study in the Polish population. J Am Acad Dermatol. avr 2016;74(4):716-23.
69. Gupta V, Sharma VK. Skin typing: Fitzpatrick grading and others. Clin Dermatol. sept 2019;37(5):430-6.
70. Laverdet B, Girard D, Desmoulière A. Physiologie de la peau, réparation cutanée et réaction stromale. Actual Pharm. déc 2018;57(581):20-3.
71. Ostojic A, Domergue E, Amici J-M. Analyse structurelle et biomécanique de la peau. In: Chirurgie Dermatologique [Internet]. Elsevier; 2012 [cité 27 mars 2020]. p. 3-7. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B978229471333000002X>
72. Chauveau P, Aparicio M. Ethnicité et vitamine D. Néphrologie Thérapeutique. nov 2013;9(6):398-402.
73. Raynaud-Simon A, Rolland Y, Souberbielle J-C. Vitamine D chez la personne âgée : pourquoi ? Quand ? Comment ? Nutr Clin Métabolisme. mai 2014;28(2):123-9.
74. Structure des annexes cutanées. Ann Dermatol Vénéréologie. 1 nov 2005;132(11, Part 2):33-46.
75. Roelandts R. Rayonnement solaire. Ann Dermatol Vénéréologie. mai 2007;134(5):7-8.
76. Thuillier G. Les relations entre le Soleil et la Terre. Comptes Rendus Académie Sci - Ser IIA - Earth Planet Sci. sept 2001;333(6):311-28.

77. Bédane C, Roelandts R. Rayonnement ultraviolet : effets biologiques. *Ann Dermatol Vénéréologie*. mai 2007;134(5):9-11.
78. J.C Beani, J.Cader. Notions fondamentales de photochimie. In: *Photodermatologie, photobiologie, photoprotection et photothérapie*. 3ème. doin; 2018. p. 13-20.
79. Averbeck D. Mécanismes de réparation et mutagenèse radio-induite chez les eucaryotes supérieurs. *Cancer/Radiothérapie*. sept 2000;4(5):335-54.
80. Franceschi S, Sirieix J, Lauth-de Viguerie N, Rivière M, Lattes A. Réaction d'isomérisation de l'acide urocanique et de ses dérivés: stabilité comparée des isomères Z et E. *Comptes Rendus Académie Sci - Ser IIC - Chem*. mai 1999;2(5-6):299-303.
81. Meunier L L. photo-immunologie. In: *Photodermatologie, photobiologie, photoprotection et photothérapie*. 3^e éd. 2018. p. 41-6.
82. Leger D, Duforez F, Gronfier C. Le traitement par la lumière des troubles circadiens du rythme veille-sommeil. *Presse Médicale*. nov 2018;47(11-12):1003-9.
83. Gronfier C. Le rôle et les effets physiologiques de la lumière : sommeil et horloge biologique dans le travail de nuit et posté. *Arch Mal Prof Environ*. juin 2009;70(3):253-61.
84. Leroy D, Beer F. Érythème actinique. *Ann Dermatol Vénéréologie*. mai 2007;134(5):36-7.
85. Sigmundsdottir H, Johnston A, Gudjonsson JE, Valdimarsson H. Narrowband–UVB irradiation decreases the production of pro-inflammatory cytokines by stimulated T cells. *Arch Dermatol Res*. 15 oct 2005;297(1):39.
86. Zghal M, Fazaa B, Abdelhak S, Mokni M. Xeroderma pigmentosum. *Ann Dermatol Vénéréologie*. nov 2018;145(11):706-22.
87. Beylot C. Vieillesse cutané – Vieillesse faciale globale : orientation thérapeutique. *Ann Dermatol Vénéréologie*. janv 2019;146(1):41-74.
88. Soleil et cancer de la peau [Internet]. Ligue contre le cancer. [cité 21 févr 2020]. Disponible sur: /article/25943_soleil-et-cancer
89. Cribier B. Kératoses actiniques : diagnostic anatomoclinique. *Ann Dermatol Vénéréologie*. mai 2019;146:11S10-5.
90. Beani JC. La photoprotection. *Rev Fr Allergol Immunol Clin*. janv 1999;39(4):311-23.
91. Lacour JP, Béani JC. Photoprotection naturelle, photoprotection externe (topique et vestimentaire). *Ann Dermatol Vénéréologie*. mai 2007;134(5):18-24.
92. Baltazare.fr. Tout savoir sur : Le soleil et les 10 commandements de protection. La charte du dermatologue [Internet]. Syndicat National des Dermatologues-Vénéréologues. [cité 24 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.syndicatdermatos.org/dossier/le-soleil-et-les-10-commandements/>
93. Bylaite M, Grigaitiene J, Lapinskaite GS. Photodermatoses: classification, evaluation and management. *Br J Dermatol*. 2009;161(s3):61-8.

94. Jeanmougin M. La photosensibilité en pathologie humaine" mécanismes et aspects cliniques. :7.
95. Avenel-Audran M. photosensibilisations exogènes. In: Photodermatologie, photobiologie, photoprotection et photothérapie. doin. 2018. p. 71-82.
96. Avenel-Audran M, Sarre ME. Phytophotodermatoses. Rev Fr Allergol. avr 2016;56(3):230-2.
97. Avenel-Audran MJ. Photoallergies : aspects cliniques et bilan. Rev Fr Allergol [Internet]. mars 2020 [cité 3 avr 2020]; Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1877032020300671>
98. Wilm A, Berneburg M. Photoallergy. JDDG J Dtsch Dermatol Ges. 2015;13(1):7-13.
99. Thomas P, Bonneville A. Photoallergies médicamenteuses : comment les explorer ? Rev Fr Allergol Immunol Clin. nov 2008;48(7):487-9.
100. Peyron JL. Diagnostic d'une photodermatose. In: Photodermatologie photobiologie, photoprotection et photothérapie. 3ème. 2018. p. 61-8.
101. Avenel-Audran M. Photopatch-tests. Ann Dermatol Vénéréologie. août 2009;136(8-9):626-9.
102. Dornic N, Ficheux AS, Roudot AC, Saboureau D, Ezzedine K. Usage patterns of aromatherapy among the French general population: A descriptive study focusing on dermal exposure. Regul Toxicol Pharmacol. avr 2016;76:87-93.
103. Les Coumarines [Internet]. [cité 2 mars 2020]. Disponible sur: <https://tice.ac-montpellier.fr/ABCDORGA/Famille2/Produit2/COUMARINES2.htm>
104. Vasil IK. Phytochemicals in Plant Cell Cultures. Elsevier; 2012. 647 p.
105. Favre-Bonvin J, Massias M, Mentzer C, Massicot J. Sites de biosynthèse des coumarines chez *Prunus mahaleb*: Étude par greffage et administration d'un précurseur marqué. Phytochemistry. 1 sept 1968;7(9):1555-60.
106. BOU6342.pdf [Internet]. [cité 18 mai 2020]. Disponible sur: <https://bu.umc.edu.dz/theses/chimie/BOU6342.pdf>
107. Potapenko AY. Mechanisms of photodynamic effects of furocoumarins. :33.
108. Cadet J, Vigny P, Midden WR. Photoreactions of furocoumarins with biomolecules. J Photochem Photobiol B. juin 1990;6(1-2):197-206.
109. Bruni R, Barreca D, Protti M, Brighenti V, Righetti L, Anceschi L, et al. Botanical Sources, Chemistry, Analysis, and Biological Activity of Furanocoumarins of Pharmaceutical Interest. Molecules. janv 2019;24(11):2163.
110. Doerper S. Modification de la synthèse des furocoumarines chez *Ruta graveolens* L. par une approche de génie métabolique. :200.
111. Guillaumet' G, Averbek S, Couderf G, Averbek D. Synth&e et propri&es biologiques photoinduites de dioxinocou- marines likaires. :7.

112. Frank S, Caffieri S, Raffaelli A, Vedaldi D, Dall'Acqua F. Characterization of psoralen-oleic acid cycloadducts and their possible involvement in membrane photodamage. *J Photochem Photobiol B*. 15 juin 1998;44(1):39-44.
113. PII: 1011-1344(93)06978-C | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cité 6 mai 2020]. Disponible sur:
<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/101113449306978C?token=ACAB3765184327BF609488268AA3C39B82DEEDC5E3FCCD1CF7852F7218D46D8ED5B7507AE831B35362987EA2D64D8EB7>
114. Larbat R. Contribution à l'étude des P450 impliqués dans la biosynthèse des furocoumarines. :251.
115. Peyron J-L, Meynadier J. The pharmacological basis for the treatment of photodermatoses. *Biochimie*. juin 1986;68(6):899-904.
116. Traitements physiques | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cité 19 mai 2020]. Disponible sur:
<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/B978229474649900146X?token=E5903F12E668990D85573C4010C99F1477D9E15C6CCB42F6E3D864891AD40E09EEEC7EB1886106BDC6A915B4CC0A6731>
117. Durand M-F, Pommier P, Chazalotte A, de Haro L. Intoxication par une apiacée sauvage : à propos d'une observation pédiatrique. *Arch Pédiatrie*. févr 2008;15(2):139-41.
118. Netgen. Réactions cutanées allergiques et toxiques aux plantes [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. [cité 23 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2010/RMS-245/Reactions-cutanees-allergiques-et-toxiques-aux-plantes>
119. Inflorescence [Internet]. [cité 7 mai 2020]. Disponible sur:
<http://www.bonneplante.com/inflorescence.php>
120. Se Soigner Par Les Huiles Essentielles – - 9782268101774 - [Internet]. Liseuse d'extraits - Hachette. [cité 23 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.liseuse-hachette.fr/ean/9782268101774>
121. Images plantarum - Pflanzenbilder Aa - Az [Internet]. [cité 8 mai 2020]. Disponible sur:
<http://images-plantarum.de./genafrm.html>
122. Ghedira K, Goetz P. Angelica archangelica L. (Apiaceae, Umbelliferae). Angélique. *Phytothérapie*. oct 2014;12(5):318-22.
123. Dobson J, Ondhia C, Skellett A-M, Coelho R. Image Gallery: Phototoxic rash from celery diet. *Br J Dermatol*. 2016;175(5):e133-e133.
124. Jeanmougin M, Varroud-Vial C, Dubertret L. Accident phototoxique en PUVAthérapie après ingestion de céleri. *Ann Dermatol Vénéréologie*. juin 2005;132(6-7):566-7.
125. Khouna A, Dikhaie S, Zizi N. Le soleil : un allergène méconnu !! *Rev Fr Allergol*. 1 avr 2019;59(3):265-6.
126. Zerrouki N, Khouna A, Omahsen L, Dikhaie S, Zizi N. Réaction phototoxique après ingestion de céleri. *Rev Fr Allergol*. avr 2019;59(3):260-1.

127. Huile essentielle de Fenouil Doux : comment l'utiliser correctement ? [Internet]. [cité 14 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.compagnie-des-sens.fr/huile-essentielle-fenouil-doux/>
128. Huile essentielle Fenouil Doux bio - ABC de la Nature : aromathérapie [Internet]. ABC DE LA NATURE. [cité 8 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.abcdelanature.com/p-410-huile-essentielle-fenouil-doux-bio.html>
129. Jianu C, Goleț I, Stoin D, Cocan I, Lukinich-Gruia AT. Antioxidant Activity of *Pastinaca sativa* L. ssp. *sylvestris* [Mill.] Rouy and Camus Essential Oil. *Molecules* [Internet]. 16 févr 2020 [cité 24 mars 2020];25(4). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7070583/>
130. *Imagines plantarum - Pflanzenbilder Pa - Pz* [Internet]. [cité 8 mai 2020]. Disponible sur: <http://images-plantarum.de/genpfrm.html>
131. Khalil N, Bishr M, Desouky S, Salama O. Ammi Visnaga L., a Potential Medicinal Plant: A Review. *Molecules*. janv 2020;25(2):301.
132. Huile essentielle Khella sauvage Bio - ABC de la Nature : aromathérapie [Internet]. ABC DE LA NATURE. [cité 8 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.abcdelanature.com/p-427-huile-essentielle-khella-bio.html>
133. Huile essentielle Livèche bio - ABC de la Nature aromathérapie professionnelle [Internet]. ABC DE LA NATURE. [cité 8 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.abcdelanature.com/p-438-huile-essentielle-liveche-bio.html>
134. Gorgus E, Lohr C, Raquet N, Guth S, Schrenk D. Limettin and furocoumarins in beverages containing citrus juices or extracts. *Food Chem Toxicol*. 1 janv 2010;48(1):93-8.
135. Huile essentielle Bergamote Bio (*Citrus bergamia*) [Internet]. ABC DE LA NATURE. [cité 8 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.abcdelanature.com/p-367-huile-essentielle-bergamote-bio.html>
136. Kaddu S, Kerl H, Wolf P. Accidental bullous phototoxic reactions to bergamot aromatherapy oil. *J Am Acad Dermatol*. sept 2001;45(3):458-61.
137. Kaddu S, Kerl H, Wolf P. Accidental bullous phototoxic reactions to bergamot aromatherapy oil. *J Am Acad Dermatol*. 1 sept 2001;45(3):458-61.
138. Lobstein A, Marinier F. Huile essentielle de Citron. *Actual Pharm*. déc 2016;55(561):57-60.
139. Citronnier Citrus limon avec fruits [Internet]. Bakker.com. [cité 19 mai 2020]. Disponible sur: <https://fr-fr.bakker.com/products/citronnier-citrus-limon-avec-fruits>
140. Huile essentielle Pamplemousse Blanc bio - ABC de la Nature aromathérapie [Internet]. ABC DE LA NATURE. [cité 8 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.abcdelanature.com/p-459-huile-essentielle-pamplemousse-blanc-bio.html>
141. La rue, plante odorante et photosensibilisante [Internet]. Se connaître. 2011 [cité 8 mai 2020]. Disponible sur: <https://mieux-se-connaître.com/2011/08/la-rue-plante-odorante-et-photosensibilisante/>
142. Les huiles essentielles - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 17 mars 2020]. Disponible sur:

[https://www.ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-a-base-de-plantes/Les-huiles-essentielles/\(offset\)/3](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-a-base-de-plantes/Les-huiles-essentielles/(offset)/3)

143. Citronnier vert lime ou *Citrus aurantifolia* [Internet]. Meilland Richardier. [cité 8 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.meillandrichardier.com/citronnier-vert-lime-ou-citrus-aurantifolia.html>
144. Huile essentielle de Combawa Bio - ABC de la Nature : aromathérapie [Internet]. ABC DE LA NATURE. [cité 8 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.abcdelanature.com/p-392-huile-essentielle-combawa-bio.html>
145. Ducombs G. Lactones sesquiterpéniques et plantes. *Rev Fr Allergol Immunol Clin*. 1 janv 1999;39(4):295-8.
146. Mathis C, Ourisson G. Étude chimio-taxonomique du genre *hypericum* I. Répartition de l'hypéricine. *Phytochemistry*. 1 juin 1963;2(2):157-71.

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) **BOYE Agnès**

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Boye', with a long horizontal stroke extending to the right.

SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : 21000402

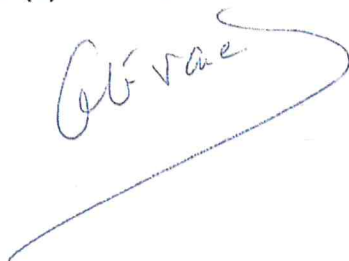
N° Thèse : 21

Nom et Prénom : BOYE Agnès

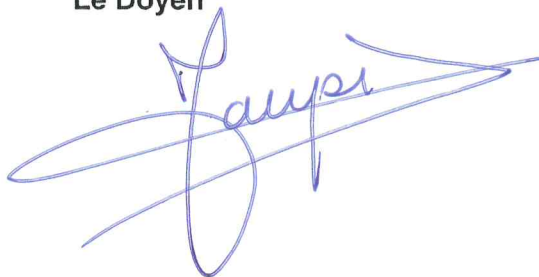
Sujet : LES HUILES ESSENTIELLES PHOTOSENSIBILISANTES

Tours, le : 10/11/2021

Le(s) Directeur(s) de Thèse :



Vu et Transmis :
Le Doyen



BOYE AGNES N°21

LES HUILES ESSENTIELLES PHOTOSENSIBILISANTES

Selon la Pharmacopée, les huiles essentielles sont des produits huileux, volatils, odorants, généralement de composition complexe, obtenus à partir d'une matière première végétale botaniquement définie.

Le marché des huiles essentielles est en plein essor que ce soit dans les domaines de l'alimentation, de la cosmétique ou bien de la thérapeutique. Les consommateurs se tournent de plus en plus vers le naturel dans le but de préserver l'environnement et de prendre soin de leur santé.

Cependant les huiles essentielles ne sont pas des produits dénués d'effets secondaires. Certaines précautions d'emploi sont à respecter afin de limiter la potentielle toxicité des huiles essentielles.

Dans cette thèse, nous étudierons les réactions de photosensibilisation provoquées par certaines huiles essentielles. Les principales familles à l'origine de ces incidents sont les Apiacées, les Rutacées, et dans une moindre mesure les Moracées et enfin les Fabacées. Les huiles essentielles issues de ces familles de plantes contiennent des furocoumarines, qui sont des molécules photosensibilisantes.

Il est du devoir du pharmacien de prévenir ses patients de ces risques et de les informer de la bonne utilisation, des bonnes précautions et de la conduite à tenir en cas de photosensibilisation.

Mots-clefs : Huiles essentielles, photosensibilisations, photodermatoses, furocoumarines, Apiacées, Rutacées, Fabacées, Moracées

JURY

Président : Pr.Cécile ENGUEHARD-GUEIFFIER, Professeur, Faculté de Pharmacie-TOURS

Membres :Mme Gaëlle GLEVAREC, Maître de Conférences, Faculté de Pharmacie-TOURS

Mme Marion WEBER, Docteur en pharmacie, pharmacien d'officine

Mme Elodie MOLLAT, Docteur en pharmacie, pharmacien d'officine

Thèse soutenue le 23 juin 2020