

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2020

N° 17

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Tournemine Antoine, né le 19/12/1992 à Chambray-lès-Tours

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 05/06/2020

*

**DU POTENTIEL DES HUILES ESSENTIELLES ET DE
LEURS EXTRAITS DANS LA PRISE EN CHARGE DE
L'OBÉSITÉ**

JURY

Présidente : Mme Mahéo Karine, Professeur, UFR de pharmacie - TOURS

Membres : Mme Oudin Audrey, Maître de conférence, UFR de pharmacie-TOURS

Mlle Bailly Sophie, Docteur en pharmacie, LA RICHE

Mr Pineau Christophe, Docteur en pharmacie, TOURS

ANNEE : 2019 - 2020

Directrice : Pr Véronique MAUPOIL

Directeur Adjoint : M. Hervé MARCHAIS

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

ENSEIGNANTS

17 PROFESSEURS

ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
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
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	PHARMACOGNOSIE
GIRAudeau	Bruno	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE
THIBAUT	Gilles	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

2 PROFESSEURS EMERITES

AGAFONOV	Viatcheslav	CHIMIE PHYSIQUE
GUILLOTEAU	Denis	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES

38 MAITRES DE CONFERENCES

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BAKRI	Françoise	HYGIENE SANTE PUBLIQUE & TOXICOLOGIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BONNIER	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE

DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	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	Hervé	PHARMACIE GALENIQUE
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MUNNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
OMBETTA-GOKA	Jean-Edouard	CHIMIE ORGANIQUE
ODIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
RESPAUD	Renaud	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

1 DIRECTEUR DE RECHERCHE

CHALON	Sylvie	INSERM
--------	--------	--------

2 CHARGES DE RECHERCHE

MEVELEC	Marie-Noëlle	INRA
MOIRE	Nathalie	INRA

1 PRAG

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

3 AHU

FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

4 ATER

BILLET	Kevin	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DRIOUCH	Abderrazzak	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
LAKHRIF	Zineb	FORMATIONS BIO3 INSTITUTE
VERGES	Valentin	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

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 Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

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

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

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

REMERCIEMENTS

Je commencerais par remercier Mme Oudin qui a bien voulu être ma directrice thèse. Merci de m'avoir guidé dans la rédaction de ce manuscrit. Grâce à vous j'ai pu acquérir une méthodologie qui a facilité l'ensemble de mes démarches de travail.

Merci à Mme Mahéo qui me fait l'honneur d'avoir accepté de présider ce jury.

Merci à Sophie Bailly, qui m'a spontanément proposé de faire partie du jury. Je souhaite te remercier de m'avoir permis d'intégrer ton équipe alors même que tu n'étais pas encore maître de stage, tu as su donner beaucoup de sens à ce statut. J'ai beaucoup appris durant toute cette année dans ton officine avec une ambiance mêlant rigueur et convivialité propice à l'apprentissage du métier. Un grand merci à toi.

Merci à Christophe Pineau, qui a accepté de faire partie du jury. Je n'oublie pas ces quelques semaines à la pharmacie Sainte Anne au tout début de mes études. Cette première entrée en matière dans l'exercice fut l'initiation d'un long parcours débuté à vos côtés et je suis fier de pouvoir le clôturer avec vous.

Merci à toute ma famille de m'avoir soutenu pendant ces années d'études et tout spécialement à ma grand-mère pour la relecture de ce travail.

Merci à Alix d'être à mes côtés. Tu as été un soutien irremplaçable durant toutes ces années. Je souhaite aussi te remercier pour ton aide dans ce long travail d'écriture.

Merci à tous mes ami(e)s, Ronan, Antoine, Martin, Benoit, Tanza, Louis, Pierre, Maureen, Jordan, Marie Capucine, Lisa, Alex, Yohann, Christophe, Sophie, Sacha, pour tous ces bons moments passés avec vous.

A ma mère,

Table des matières

INTRODUCTION	15
1^E PARTIE : A PROPOS DES HUILES ESSENTIELLES (HE)	17
1. ASPECTS HISTORIQUES (1)	17
2. DEFINITIONS ET METHODES D'EXTRACTIONS	19
2.1. <i>Huile essentielle</i>	19
2.2. <i>Entrainement à la vapeur d'eau</i>	20
2.3. <i>L'expression à froid</i>	21
2.4. <i>La distillation sèche</i>	22
2.5. <i>Techniques d'extraction innovantes</i>	22
3. LES PLANTES AROMATIQUES	23
3.1. <i>Les composants chimiques des HE</i>	24
3.2. <i>Grandes familles de plantes à parfum</i>	24
3.3. <i>Aspects histologiques</i>	25
3.3.1. Les poils sécréteurs	25
3.3.2. Poches sécrétrices et canaux sécréteurs	26
3.3.3. Les Laticifères	26
3.4. <i>Répartition des huiles essentielles dans la plante</i>	27
3.5. <i>Chémotype</i>	27
3.6. <i>Importance du choix des méthodes de culture</i>	28
4. LES VOIES DE BIOSYNTHESE DES COMPOSES DES HE	28
4.1. <i>La biosynthèse des terpènes</i>	28
4.2. <i>La biosynthèse des phénylpropanoïdes</i>	30
5. CARACTERISTIQUES GENERALES ET PROPRIETES DES PRINCIPALES FAMILLES BIOCHIMIQUES DES HUILES ESSENTIELLES	32
5.1. <i>Les terpènes</i>	32
5.1.1. Monoterpènes	32
5.1.1.1. Propriétés et toxicité	32
5.1.1.2. Quelques exemples	33
5.1.2. Sesquiterpènes	34
5.1.2.1. Propriétés et toxicité	35
5.1.2.2. Quelques exemples	35
5.1.3. Les dérivés alcools	36
5.1.3.1. Monoterpénols	36
5.1.3.2. Sesquiterpénols et Diterpénols	38
5.1.3.3. Oxydes terpéniques	40
5.1.4. Aldéhydes terpéniques	41
5.1.4.1. Propriétés et toxicité	41
5.2. <i>Les phénylpropanoïdes</i>	43
5.2.1. Phénols simples	43
5.2.1.1. Propriétés et toxicité	43
5.2.1.2. Quelques exemples	43
5.2.2. Aldéhydes aromatiques	45
5.2.2.1. Propriétés et toxicité	45
5.2.2.2. Quelques exemples	45
5.2.3. Famille des esters	46
5.2.3.1. Propriétés et toxicité	46
5.2.3.2. Quelques exemples	46
5.2.4. Cétones	48

5.2.4.1. Propriétés et toxicité	48
5.2.4.2. Quelques exemples	48
5.2.5. Phénols méthyl-éthers	50
5.2.5.1. Propriétés et toxicité	50
5.2.5.2. Quelques exemples	50
5.2.6. Coumarines	52
5.2.6.1. Propriétés et toxicité	52
5.2.6.2. Quelques exemples	52
6. VOIES D'ADMINISTRATION DES HUILES ESSENTIELLES	54
6.1. Les voies internes	54
6.1.1. La voie orale	54
6.1.2. La voie rectale	55
6.1.3. La voie vaginale	56
6.2. La voie cutanée	56
6.3. La voie respiratoire	57
7. CRITERES DE QUALITE	57
7.1. Matières premières végétales	58
7.1.1. Dénomination botanique	58
7.1.2. Les labels	58
7.1.3. Parties utilisées	59
7.1.4. Contrôle des huiles essentielles	60
7.2. Conditions de stockage et de conservation	60
2^E PARTIE - L'OBESITE : RISQUES ET PRISE EN CHARGE	61
1. DEFINITIONS (56) (57) (58) (59)	62
2. EPIDEMIOLOGIE (59) (60)	64
3. FACTEURS DE RISQUES ET FACTEURS DE PREDISPOSITION (57)	66
4. COMORBIDITES	67
4.1. Cancers	67
4.2. Maladies cardio-vasculaires	68
4.3. Complications dermatologiques	68
4.4. Complications ostéo-articulaires	69
4.5. Complications veineuses	69
4.6. Diabète de type 2	69
4.7. Troubles de la fécondité	69
4.8. Stéatose hépatique	69
4.9. Maladies respiratoires	70
5. ROLE DU PHARMACIEN	70
6. PHYSIOPATHOLOGIE	71
7. LE TRAITEMENT DE L'OBESITE	73
7.1. Le bilan initial	73
7.2. Les objectifs thérapeutiques	73
7.3. Conseils thérapeutiques	74
7.4. Traitement médicamenteux (63)	79
7.5. La chirurgie bariatrique	80
3^E PARTIE - OBESITE ET HUILES ESSENTIELLES	84
1. HUILE ESSENTIELLE DE MENTHE POIVREE : FOCUS SUR LE MENTHOL	84
1.1. Vers des adipocytes thérapeutiques grâce au menthol	89
1.2. La question de l'autophagie	93
2. L'HUILE ESSENTIELLE DE CANNELLE : FOCUS SUR LE CINNAMALDEHYDE	94

3. HUILE ESSENTIELLE D'ORIGAN COMPACT : FOCUS SUR LE CARVACROL	99
4. L'HUILE ESSENTIELLE DE PAMPLEMOUSSE	101
4.1. <i>Description et propriétés</i>	101
4.2. <i>Obésité et nootkatone</i>	102
5. L'HUILE ESSENTIELLE DE GENEVRIER DE PHENICIE.....	106
5.1. <i>Description et propriétés</i>	106
5.2. <i>Obésité et HE de genévrier de Phénicie</i>	106
6. L'HUILE ESSENTIELLE DE <i>RHAPONTICUM ACAULE</i>	108
6.1. <i>Description et propriétés</i>	108
6.2. <i>Obésité et HE de Rhaponticum acaule</i>	108
7. PERSPECTIVES.....	110
CONCLUSION	111

Table des illustrations

Table des figures

Figure 1 : schéma de la technique d'entraînement à la vapeur	21
Figure 2 : schéma d'une sfumatrice.....	21
Figure 3 : schéma d'extraction par fluide supercritique.....	22
Figure 4 : aires de production de PPAM en France.....	23
Figure 5 : poil sécréteur pluricellulaire de <i>Pelargonium</i>	25
Figure 6 : poil sécréteur de sauge	25
Figure 7 : morphologie des poils sécréteurs	26
Figure 8 : schéma d'une poche sécrétrice dans le péricarpe d'orange	26
Figure 9 : vue microscopique de laticifères vrais et de laticifères anastomosés	27
Figure 10 : les voies de biosynthèse simplifiées des terpènes	29
Figure 11 : métabolismes des phénylpropanoïdes et ses dérivés	31
Figure 12 : exemples de monoterpènes acyclique, monocyclique et bicyclique	32
Figure 13 : exemples de sesquiterpènes acyclique, monocyclique et bicyclique	34
Figure 14 : causes de la stéatose hépatique	70
Figure 15 : régulation du bilan énergétique	72
Figure 16 : schéma d'anneau gastrique	80
Figure 17 : schéma d'une gastrectomie longitudinale	81
Figure 18 : schéma d'un bypass gastrique	82
Figure 19 : vue microscopique d'adipocyte blanc	86
Figure 20 : vue microscopique d'adipocyte brun	86
Figure 21 : schéma simplifié du découplage mitochondrial	88
Figure 22 : les six thermo-TRP et leur plage d'activation	89
Figure 23 : variations d'expression des gènes thermogéniques selon présence et dose de menthol	90
Figure 24 : variation dans le temps du poids corporel chez des souris obèses nourries avec un régime riche en graisses traitées avec ou sans menthol alimentaire pendant 12 semaines.....	91
Figure 25 : résultats immuno-histochimiques par coloration de UCP1 dans la graisse blanche chez des souris nourries avec un régime riche en graisses avec ou sans traitement par menthol et chez des souris témoins nourries avec un régime normal.....	91
Figure 26 : images d'adipocytes avec coloration d'UCP1 (rouge), après retrait de stimulation thermogénique chez la souris obèse avec régime riche en graisse et souris normal avec régime classique	93
Figure 27 : aspects schématiques du rôle de l'autophagie dans la différenciation tardive.....	94

Figure 28 : distribution des ARNm de la ghréline et de TRPA1 par qRT-PCR.....	96
Figure 29 : effet du gavage de cinnamaldéhyde sur la consommation alimentaire à court terme chez la souris.....	97
Figure 30 : effet de la prise chronique de 0,2% de cinnamaldéhyde inclus dans le régime alimentaire de souris obèses sur la prise de poids corporel.....	98
Figure 31 : effet du cinnamaldéhyde (CALD) sur les taux plasmatiques de peptide YY	99
Figure 32 : effet du carvacrol avec et sans bloqueur TRPA1 (HC) sur la sécrétion de GLP1.....	100
Figure 33 : effet du carvacrol sur des cellules GLUTag TRPA1 +/+ et TRPA1 -/-.....	101
Figure 34 : transfert du western blot réalisé montrant une augmentation significative de la phosphorylation de l'AMPK, confirmé par la phosphorylation de l'ACC, un substrat en aval de l'AMPK.....	103
Figure 35 : effet dose dépendant de la nootkatone sur l'oxydation de l'acide palmitique chez la souris.....	104
Figure 36 : rôle de la lipase pancréatique dans l'absorption des graisses.....	107
Figure 37 : expérience cinétique d'hydrolyse d'émulsion d'huile d'olive en acide gras avec et sans huile essentielle.....	109

Table des tableaux

Tableau 1 : exemples de monoterpènes indiquant leurs origines végétales, leurs indications, leurs voies d'utilisation et leurs toxicités.....	33
Tableau 2 : exemples de sesquiterpènes indiquant leurs origines végétales, leurs indications, leurs voies d'utilisation et leurs toxicités.....	35
Tableau 3 : exemples de monoterpénols indiquant leurs origines végétales, leurs indications, leurs voies d'utilisation et leurs toxicités.....	37
Tableau 4 : exemple de sesquiterpénol et diterpénol indiquant leurs origines végétales, leurs indications, leurs voies d'utilisation et leurs toxicités.....	39
Tableau 5 : exemple de l'eucalyptol indiquant ses diverses origines végétales, ses indications, ses voies d'utilisation et sa toxicité.....	40
Tableau 6 : exemples d'aldéhydes terpéniques indiquant leurs origines végétales, leurs indications, leurs voies d'utilisation et leurs toxicités.....	42
Tableau 7 : exemples de phénols indiquant leurs origines végétales, leurs indications, leurs voies d'utilisation et leur toxicité.....	44
Tableau 8 : exemples du cinnamaldéhyde indiquant ses origines végétales, ses indications, ses voies d'utilisation et sa toxicité.....	45
Tableau 9 : exemples d'esters indiquant leurs origines végétales, leurs indications, leurs voies d'utilisation et leurs toxicités.....	47
Tableau 10 : exemples de cétones indiquant leurs origines végétales, leurs indications, leurs voies d'utilisation et leurs toxicités.....	49

Tableau 11 : : exemples de phénols méthyl-éthers indiquant leurs origines végétales, leurs indications, leurs voies d'utilisation et leurs toxicités.....	51
Tableau 12 : exemples de coumarines indiquant leurs origines végétales, leurs indications, leurs voies d'utilisation et leurs toxicités.....	53
Tableau 13 : : principales HE irritantes, allergisantes et rubéifiantes contre indiquées par voie rectale.....	55
Tableau 14 : posologies des suppositoires aux HE.....	56
Tableau 15 : exemples de dénominations botanique avec le chémotype.....	58
Tableau 16 : exemple de dénominations différentes des HE pour une même plante selon l'organe utilisé.....	59
Tableau 17 : corrélation entre IMC et statut pondéral chez les 15-19 ans.....	63
Tableau 18 : corrélation entre le statut pondéral et la valeur de l'IMC chez les individus de plus de 19 ans.....	63
Tableau 19 : corrélation entre le surpoids et l'obésité et le risque de développement d'un cancer.....	68
Tableau 20 : interventions proposées pour atteindre l'objectif thérapeutique en fonction de l'IMC, du tour de taille et des comorbidités.....	75
Tableau 21 : prise en compte des obstacles à la pratique d'activité physique d'après la SFN.....	78
Tableau 22 : aperçu des principales caractéristiques des tissus adipeux blancs, brun et beige.....	87
Tableau 23 : effets de la nootkatone sur le poids corporel, l'accumulation de graisse corporelle et les composants sériques chez les souris.....	105
Tableau 24 : effets comparés de l'orlistat et de l'HE de genévrier de Phénicie dans l'inhibition de la lipase pancréatique. Test <i>in vitro</i>	108

Liste des abréviations

ACC : acétyl-CoA-Carboxylase
ADP : adénosine diphosphate
AFNOR : Association française de normalisation
AMP : adénosine monophosphate
AMPK : protéine kinase AMP-dépendante
ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament
AOD : anticoagulants oraux directs
ARNm : acide ribonucléique messenger
ASMR : amélioration du service médical rendu
ATP : adénosine triphosphate
AVK : anti-vitamine K
CAR : carvacrol
CDC : Centers for diseases control and prevention
CIRC : Centre international de recherche sur le cancer
CT : chémotype
DMAPP : diméthylallyl-pyrophosphate
ESTEBAN : étude de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition
FADH : flavine adénine dinucléotide
FDA : Food and drug administration
FPP : diphosphate de farnésyle
GLP : glucides, lipides, protéines
GLP1 : glucagon-like-peptid 1
GPP : diphosphate de géranyle
GGPP : diphosphate de géranylgéranyle
HAS : Haute autorité de santé
HE : huile essentielle
HEBBD : huile essentielle biologiquement et botaniquement définie
HECT : huile essentielle Chémotypée
HFD : high food density
HMG-CoA : hydroxyméthylglutaryl-Coenzyme A
HTA : hypertension artérielle

IGF : insulin-like growth-factor
IMC : indice de masse corporelle
ISO : international organization for standardization
IPP : isopenthényl-diphosphate
MEP : méthyl-érythritol-phosphate
MVA : mévalonate
NADH : nicotinamide adénine dinucléotide
NCHS : National center for health statistics
NICE : National Institute for Health and Clinical Excellence
OCDE : Organisation de coopération et de développement économique
OMS : Organisation mondiale de la santé
PAL : phosphatase alcaline
PCR : polymerase chain reaction
PGC-1 α : peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha
PNNS : plan national de nutrition santé
PPAM : plantes à parfum aromatiques et médicinales
RMG : René Maurice Gatefossé
RT-PCR : retro transcriptase- polymerase chain reaction
SAS : syndrome de l'apnée du sommeil
SFN : Société Française de nutrition
SNE : système nerveux entérique
TRP : transient receptor potential
UCP : protéine découplante 1
UV : ultra-violet
VO₂ : consommation maximale d'oxygène
ZEP : zone d'éducation prioritaire

Introduction

L'obésité est une maladie multifactorielle de plus en plus répandue dans le monde. L'organisation mondiale de la santé pointe une forte croissance de cette pathologie à l'échelle internationale en indiquant 650 millions d'adultes atteints en 2016 et 1,9 milliard en surpoids, soit trois fois plus de personnes obèses qu'en 1975. En mai 2019, l'Imperial College of London rapporte des résultats éloquentes sur un large échantillon de 112 millions d'individus répartis sur 200 pays : le poids moyen d'un individu, homme et femme confondus, a augmenté en moyenne de 5,5kg depuis 1985 entraînant inévitablement une hausse des complications associées.

Souvent décrite comme étant une pathologie associée à la vie urbaine, les territoires ruraux sont désormais aussi largement touchés. En effet, « l'urbanisation de la vie rurale » a fait exploser l'incidence de cette maladie en adoptant le mode de vie citadin : transports d'avantage motorisés, accès à la nourriture industrielle encouragée par l'augmentation du maillage des territoires ruraux en hypermarchés, favorisant ainsi une balance énergétique penchant au profit des apports tout en diminuant les dépenses. Les différents programmes de lutte contre l'obésité visent à enrayer ce déséquilibre au travers de plans obésité gérés par les agences régionales de santé. Malheureusement, le problème semble plus complexe. Les différentes directives, conseils, lois ou décrets n'ont à ce jour pas réussi à inverser la courbe de progression de ce fléau mondial.

Il résulte de l'aspect multifactoriel de cette pathologie, la difficulté d'une attaque ciblée. En effet, il serait illusoire de penser trouver la panacée à la rescousse de n'importe quel individu obèse tant il existe de facteurs impliqués, qu'ils soient physiologiques, génétiques, environnementaux, économiques ou encore psychiatriques.

Pour autant, il existe des axes de travail intéressants. Le premier axe est de mobiliser tous les professionnels de santé formés ou non à la prise en charge de l'obésité car les règles simples de lutte contre le surpoids sont connues de tous. La relation soignant-soigné étant aussi, voire plus importante que les connaissances scientifiques dans le cadre de la prise en charge de cette pathologie. Le soignant devra développer des qualités de psychothérapeute et savoir consacrer du temps à ses patients, ce qui se trouve souvent être le facteur limitant.

Le deuxième volet concerne les progrès de nos connaissances fondamentales. Ainsi, les recherches menées sur l'adipocyte, cellule spécialisée dans le stockage des graisses, sont de plus en plus nombreuses et offrent des résultats intéressants notamment depuis la découverte de l'adipocyte brun et de l'adipocyte beige, tous deux thermogéniques, faisant sortir la cellule grasseuse de son simple rôle de stockage de graisse. De plus, les recherches en neuro-gastro-entérologie et en endocrinologie ont permis d'établir des liens entre la ghréline, la motricité gastro-intestinale et l'obésité.

Les huiles essentielles et leurs constituants sont largement étudiés et les résultats obtenus offrent des opportunités dans des domaines variés. Leur utilisation en médecine s'appuie à la fois sur des connaissances ancestrales remontant bien avant l'an 0 mais aussi sur leur intérêt aujourd'hui démontré grâce aux nouveaux outils d'analyse. Il existe aujourd'hui environ cent huiles essentielles différentes ; cette grande variété permet d'explorer de nombreuses voies d'utilisation dans le but de soigner ou d'améliorer l'état de santé d'un individu.

Dès lors, dans quelle mesure les huiles essentielles constituent-elles des traitements potentiels pour une pathologie en forte croissance laissant actuellement les malades atteints dans une impasse thérapeutique médicamenteuse ?

Les travaux de recherche portant sur la lutte contre l'obésité au travers de certaines molécules tirées d'huiles essentielles sont nombreux. Les bases de données d'articles scientifiques, *Pubmed* et *Google scholar* proposent environ 6000 publications sur les cinq dernières années avec l'utilisation des mots clés « *obesity, essential oil* ». Ces huiles essentielles pourraient compléter l'arsenal thérapeutique particulièrement étroit des traitements utilisés pour lutter contre cette pathologie. Les publications scientifiques portant sur ce sujet montrent des résultats encourageants chez la souris de laboratoire notamment. Des études supplémentaires chez l'homme permettraient d'envisager un réel traitement complémentaire à base d'huile essentielle dans le cas de la personne obèse, en plus des techniques utilisées actuellement.

Le travail réalisé au cours de cette thèse propose d'aborder les principales pistes de recherches actuelles sur le traitement de l'obésité au travers de l'utilisation de quelques huiles essentielles, peut-être les plus intéressantes, et de leurs extraits.

1^e partie : A propos des huiles essentielles (HE)

1. Aspects historiques (1)

Les plantes aromatiques intriguent les hommes depuis des siècles. Leurs types de transformation et leurs modes d'utilisation aussi variés soient-ils de nos jours, montrent l'intérêt grandissant des hommes pour l'exploitation de ces végétaux particuliers.

En 40.000 av J.-C, les aborigènes australiens utilisent des plantes aromatiques endémiques en vue de soigner les corps, et l'on peut parfaitement imaginer, à défaut de preuves archéologiques, l'importance attachée aux plantes dans bien d'autres civilisations de cette époque. Cependant, les premières traces de l'utilisation de matériel pour manufacturer ces plantes aromatiques et ainsi exploiter d'autres types d'applications ont été datées à 5000 av J.-C.

En effet, le premier alambic en terre cuite datant de cette époque a été retrouvé au Pakistan, permettant ainsi de dater le maniement des premières huiles essentielles il y a 7000 ans.

Avant de subir de nombreuses transformations, les alambics servaient à produire des eaux florales et des huiles essentielles destinées à parfumer les corps ou à guérir les maux. De nos jours les alambics sont largement destinés à la production de spiritueux.

La plus vieille mention manuscrite d'alambic, datant de 1200 av J.-C, a été retrouvée sur une tablette babylonienne en cunéiforme. Cette tablette mentionne Tapuuti, parfumeuse de l'époque, et considérée comme première chimiste de l'histoire.

C'est autour du bassin méditerranéen avec les grandes civilisations Egyptienne, Babylonienne, Grecque puis Romaine que l'art de la distillation s'est amélioré et s'est répandu. A cette époque, les textes Egyptiens font déjà état de grandes connaissances quant aux différentes applications des huiles essentielles. Elles étaient utilisées dans la fabrication de parfums, de cosmétiques, mais aussi ces huiles avaient trouvé une place particulière en tant qu'agent antimicrobien. En effet, pour préserver les corps des défunts de la putréfaction, fallait-il encore trouver un moyen d'embaumer les morts. Les huiles essentielles et les aromates sont alors systématiquement employés par les Egyptiens pour la momification.

Hérodote nous en a laissé un témoignage plutôt exhaustif :

« Tout d'abord à l'aide d'un crochet de fer, ils retirent le cerveau par les narines ; ils en extraient une partie par ce moyen, et le reste en injectant certaines drogues dans le crâne. Puis avec une lame tranchante en pierre d'Éthiopie, ils font une incision le long du flanc, retirent les viscères, nettoient l'abdomen et le purifient avec du vin de palme et, de nouveau, avec des aromates broyés. Ensuite, ils remplissent le ventre de myrrhe pure broyée, de cannelle et de toutes les substances aromatiques qu'ils connaissent, sauf l'encens, et le recousent. Après quoi, ils salent le corps en le couvrant de natron pendant soixante-dix jours ; ce temps ne doit pas être dépassé. Les soixante-dix jours écoulés, ils lavent le corps et l'enveloppent tout entier de bandes découpées dans un tissu de lin très fin et enduites de la gomme dont les Égyptiens se servent d'ordinaire au lieu de colle. Les parents reprennent ensuite le corps et font faire un sarcophage de bois, taillé à l'image de la forme humaine, dans lequel ils le déposent ; et quand ils ont fermé ce coffre, ils le conservent précieusement dans une chambre funéraire où ils l'installent debout, dressé contre un mur. »

Dans le tombeau de Toutankhamon, les archéologues ont retrouvé des jarres contenant des résines, dont de l'encens, toujours odorantes après un séjour sous terre de 3 200 ans.

En 300 av J.-C Alexandre Le Grand importe les HE en Grèce après sa conquête de l'Égypte. Les HE sont alors largement utilisées en parfumerie dans la haute société Grecque.

Puis, sous l'influence des Grecs, les Romains s'intéressent aux épices et aux HE. À cette époque, les bains aromatiques, les lotions, les onguents et les crèmes parfumées étaient d'usage courant à Rome.

Vers l'an 50, Dioscoride, médecin grec, recense 529 espèces de plantes dans son ouvrage « *De materia medica* ». Dans cet ouvrage, sont répertoriés le nom populaire de chaque espèce de plante, leur distribution géographique lorsque c'est possible, une brève description de la partie végétale utilisée, et enfin le procédé de récolte, de préparation et d'administration. Les indications thérapeutiques sont ensuite présentées ainsi que la posologie.

Au début du Moyen âge les huiles essentielles sont assez peu utilisées car elles portent une évocation malfaisante. A l'époque des croisades, l'intérêt des huiles essentielles renaît et les « essences d'Arabie » gagnèrent toute l'Europe. Le temps des croisades a permis d'ouvrir les échanges commerciaux avec l'Orient et ainsi d'accroître la diffusion des aromates à travers l'Europe. Les huiles essentielles jouaient le rôle d'antibiotiques durant cette époque marquée par les épidémies.

En parallèle, les connaissances des pays arabes concernant la distillation se sont aussi répandues en Europe, et notamment la méthode du serpentín consistant à refroidir la vapeur aromatique dans le but de perdre moins de liquide. Avicenne, médecin et philosophe reprit ces connaissances et pu élaborer la première huile essentielle pure, l'HE de rose (*Rosa centifolia*), grâce à ces nouveaux acquis. Dans ses ouvrages, Avicenne donne toujours une large place aux huiles essentielles et aux procédés d'extraction utilisés.

La Renaissance européenne est marquée par l'utilisation des diffuseurs d'HE. Les premiers s'appelaient « *pomanders* » et étaient réputés pour désinfecter les maisons et les personnes durant la période de peste.

L'aromathérapie tombe ensuite dans l'oubli et il faut attendre le XXe siècle pour qu'elle réapparaisse comme « médecine alternative » à part entière. La France occupe de très loin la première place dans l'histoire moderne de l'aromathérapie.

Le XXe siècle fut marqué par de nouvelles découvertes dans le domaine de l'aromathérapie. Ce néologisme qui date de 1928, signifiant la thérapie par les composés aromatiques issus des plantes, a été inventé par René Maurice Gatefossé (1881-1950). A l'heure de la médecine et de la science moderne, l'aromathérapie a pu se faire une place au sein des thérapies plus conventionnelles grâce à ce personnage passionné par ce qu'il appelait les « techniques oubliées ».

A la tête de son entreprise de parfumerie et de cosmétique, R-M-G dépoussié les méthodes de culture de la lavande sur les terres ingrates de la Haute Provence et réorganise ses distilleries. En 1910, suite à une explosion dans son laboratoire, R-M-G est très gravement brûlé et soigné par les techniques de médecine contemporaine. Toutefois la brûlure ne guérit pas et tend à se compliquer en gangrène gazeuse. En dernier recours, il applique de l'huile essentielle de lavande sur ses plaies. Le résultat est spectaculaire et confirme son intuition que l'huile essentielle de lavande possède des propriétés antiseptiques et cicatrisantes remarquables. Celui qui deviendra le père de l'aromathérapie contemporaine se lance alors dans la découverte des propriétés antibactériennes des huiles essentielles.

De 1912 à 1945, R-M-G publie 29 ouvrages portant sur les différents rôles de nombreuses huiles essentielles, des techniques de distillation ainsi que l'utilisation des HE en cosmétologie.

Il publie en 1931 un ouvrage intitulé « Aromathérapie » dans lequel il décrit la relation entre structures biochimiques et activités des composants aromatiques.

Malheureusement, les découvertes de René-Maurice Gattefossé n'ont pas reçu un grand succès, car à cette époque, il se développe en parallèle les produits chimiques de synthèse.

En 1929, Sévelinge, un pharmacien lyonnais, étudie les HE en médecine vétérinaire et confirme le potentiel antibactérien élevé de ces substances aromatiques.

Puis, en 1954, le docteur Valnet, chirurgien militaire, vérifie l'efficacité anti-infectieuse des HE directement sur le terrain lors de la guerre d'Indochine. Il publie alors des ouvrages de vulgarisation dont « Aromathérapie : traitement des maladies par les essences des plantes » qui fait connaître au grand public l'efficacité des HE. Il relance ainsi l'usage médical des HE.

Aujourd'hui de nombreux travaux sont réalisés sur les propriétés des HE et en 2017, le prix de l'inventeur européen de l'office des brevets a été décerné à M Adname Remmal pour ses recherches sur la lutte contre l'antibiorésistance grâce aux huiles essentielles.

2. Définitions et méthodes d'extractions

2.1. Huile essentielle

Le terme « huile essentielle » est défini à la fois par la Commission de la pharmacopée européenne pour les usages pharmaceutiques et cosmétiques et par l'AFNOR/ISO pour les usages aromatiques et alimentaires.

Selon la Commission de la pharmacopée européenne 7^e édition,

Une huile essentielle est un : « *produit odorant, généralement de composition complexe, obtenu à partir d'une matière première végétale botaniquement définie, soit par entraînement à la vapeur d'eau, soit par distillation sèche, soit par un procédé mécanique approprié sans chauffage. L'huile essentielle est le plus souvent séparée de la phase aqueuse par un procédé physique n'entraînant pas de changement significatif de sa composition* » (2).

La diversité des extractions et la complexité de composition des huiles essentielles ne permet pas d'établir de véritable cadre de qualité entourant les huiles essentielles.

Cependant, n'étant pas un produit dénué d'effets indésirables, l'ANSM a établi des recommandations destinées aux producteurs d'HE : « recommandations relatives aux critères de qualité des huiles essentielles » (3).

Le critère « qualité » des huiles essentielles sera abordé dans une prochaine sous partie.

Selon AFNOR NF T 75-006

Une huile essentielle est définie comme suit : « *Produit obtenu à partir d'une matière première végétale, soit par entraînement à la vapeur soit par des procédés mécaniques à partir de l'épicarpe de Citrus, soit par distillation sèche. L'huile essentielle est ensuite séparée de la phase aqueuse par des procédés physiques n'entraînant pas de changement significatif de sa composition* ».

La définition d'huile essentielle avancée par la Commission de la pharmacopée européenne apparaît comme la plus complète et montre l'intérêt majeur d'être en présence « d'une matière première végétale botaniquement définie » et grâce à un « procédé physique n'entraînant pas de changement significatif de sa composition » afin d'assurer la qualité d'une huile essentielle.

Ce cadre réglementaire diminue le risque d'une appellation frauduleuse dans un contexte où les huiles essentielles constituent un marché en pleine expansion.

En outre, la technique d'extraction utilisée conditionne l'appellation scientifique du produit fini. On parle d'essence pour les produits issus de l'extraction par expression à froid et d'huile essentielle pour les produits issus l'extraction par entraînement à la vapeur et par la distillation sèche. Cependant, dans la définition de la pharmacopée européenne, ces deux termes sont regroupés sous le terme d'huile essentielle.

Ainsi, selon le procédé d'extraction, le produit fini n'aura pas la même appellation. Il ne faut donc pas confondre le terme d'essence végétale et le terme d'huile essentielle.

Le fabricant choisira la méthode d'extraction la plus adaptée, en prenant en compte les caractéristiques de la matière première.

Dans le cas où le produit odorant est obtenu par la méthode d'entraînement à a vapeur, on parle donc d'huile essentielle.

2.2. Entraînement à la vapeur d'eau

Cette technique d'extraction consiste à placer la matière première sur une grille en dessous de laquelle se situe une chaudière permettant de faire passer la vapeur d'eau au travers de la grille et ainsi d'entraîner les huiles essentielles avec elle (Fig. 1). Le mélange vapeur d'eau et huile essentielle est dirigé vers un réfrigérant puis dans un vase de florentin. La phase aqueuse et la phase organique sont ensuite séparées par décantation pour obtenir l'huile essentielle.

On appelle « eau aromatique », « eau distillée florale » ou « hydrolat » le distillat aqueux qui subsiste après entraînement à la vapeur une fois l'huile séparée.

Contrairement à l'hydrodistillation au cours de laquelle la matière végétale est placée directement dans l'eau, la technique d'entraînement à la vapeur d'eau permet d'éviter les phénomènes de dégradation pouvant nuire à la qualité de l'huile essentielle obtenue (4).

Cette technique est la plus utilisée pour extraire les huiles essentielles, plébiscitée par le fait qu'elle évite un contact prolongé avec l'eau en ébullition comme c'est le cas dans l'hydrodistillation. Cela permet de s'exonérer de la formation d'artefacts dus, notamment, à l'hydrolyse (5).

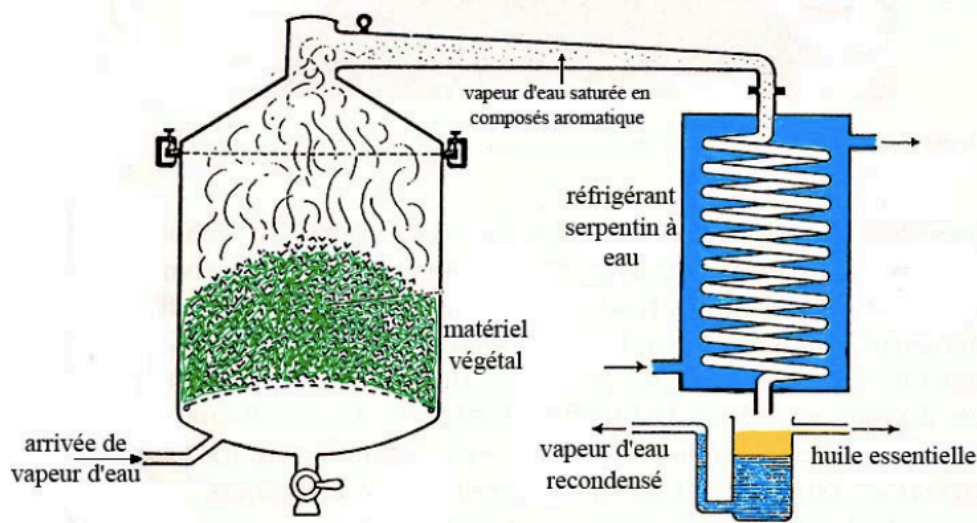


Figure 1 : schéma de la technique d'entraînement à la vapeur

2.3. L'expression à froid

Cette méthode est exclusivement utilisée pour extraire des hespéridés (*Citrus spp*) leurs essences, contenues dans les sacs oléifères des écorces du fruit. Ce procédé permet de ne pas dégrader les aldéhydes et les terpènes très fragiles contenus dans ces sacs.

Les essences des agrumes sont souvent considérées comme un sous-produit de leur jus. Les fabricants utilisent alors une machine dite « *in-line* », la sfumatrice, permettant à la fois d'obtenir du fruit, son jus dans un premier temps et son essence dans un deuxième temps (Fig.2). Les fruits sont d'abord coupés en deux, le jus est mis de côté, puis les demi pelures sont récupérées par un tambour rotatif qui les roule et les presse contre une paroi abrasive fixe.

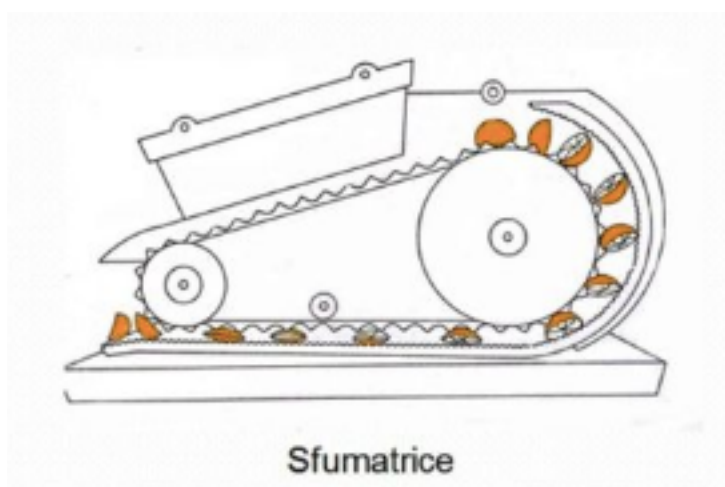


Figure 2 : schéma d'une sfumatrice

Les zestes sont donc dilacérés et le contenu des poches sécrétrices est récupéré. L'essence est récupérée par une pluie d'eau fournie par un ensemble de pulvérisateurs puis l'essence pure est ensuite obtenue par un procédé de centrifugation.

2.4. La distillation sèche

Ce procédé est très peu utilisé pour l'extraction d'huile essentielle. Seules les huiles essentielles de cade et de bouleau sont extraites grâce à cette technique. Il s'agit de chauffer en milieu clos à température élevée certains bois (cade, bouleau) qui se transforment en liquide par fusion puis en gaz par évaporation. Le liquide obtenu est récupéré par condensation.

Ce procédé a un rendement très faible. Les huiles sont dites empyreumatiques (qui a l'odeur d'empyreume, de brûlé)

2.5. Techniques d'extraction innovantes

L'extraction se réalise par ultrasons, micro-ondes ou fluides supercritiques (Fig.3). Ces techniques sont plus fiables et plus écologiques que les techniques classiques.

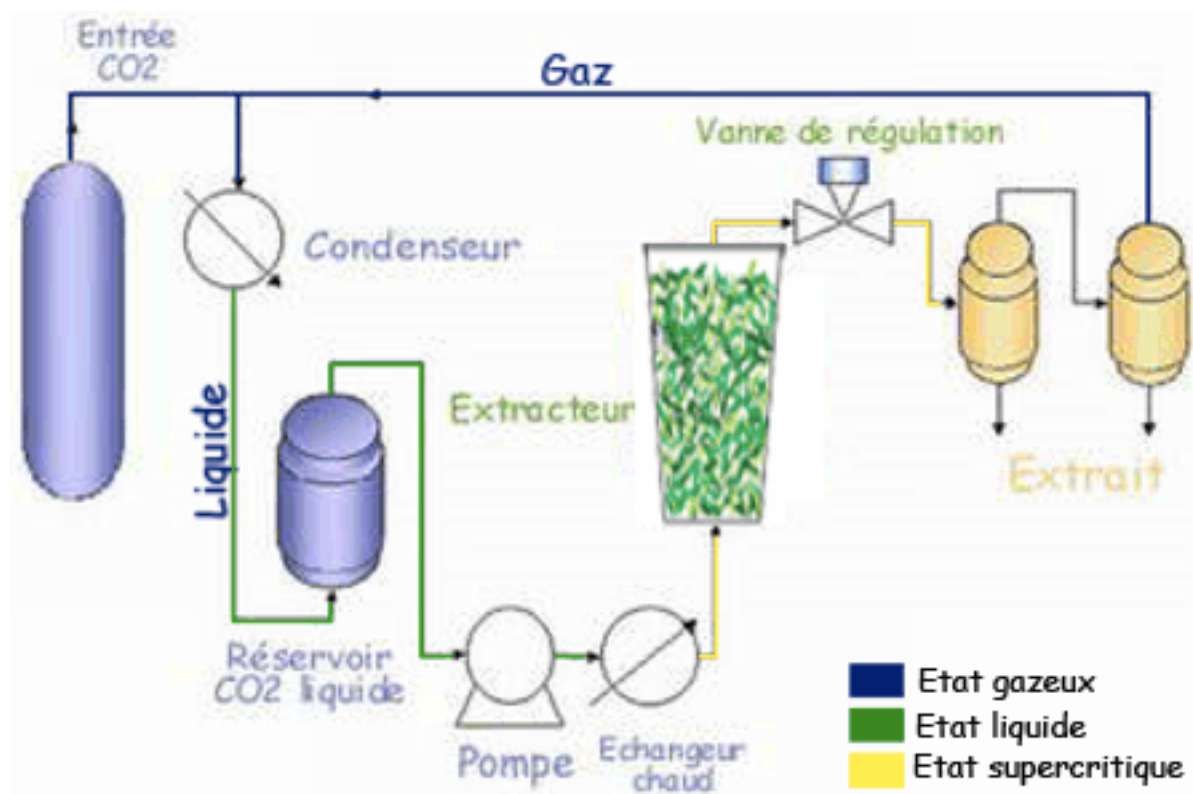


Figure 3 : extraction par fluide supercritique

Les solvants supercritiques bénéficient de nombreux avantages par rapport aux solvants classiques : les solutés diffusent plus rapidement dans les solvants supercritiques, leur facteur de séparation est meilleur ainsi que leur coefficient de partage. Aussi, cette technique est plus rapide que les techniques conventionnelles. De plus, elle permet de récupérer les produits thermosensibles car la température nécessaire à l'extraction est plus faible.

3. Les plantes aromatiques

En France, le terme « plante aromatique » désigne principalement les plantes utilisées pour aromatiser les plats et les boissons. Les plantes utilisées pour la production d'huiles essentielles sont appelées plantes à parfum. La filière PPAM, pour « Plantes à Parfum, Aromatiques et Médicinales » est à l'origine de la gestion de la production et de la manufacture de ces dernières. Ceci étant, un certain nombre de plantes qualifiées d'aromatiques sont aussi des plantes à parfum, et peuvent être utilisées comme plante médicinale comme par exemple le thym, qui se classe dans les trois catégories.

Les aires de production française des PPAM sont réparties selon un axe centre-ouest / nord-est pour les plantes aromatiques et médicinales (Fig.4). Les plantes à parfums destinées aux huiles essentielles, largement représentées par la lavande et le lavandin sont essentiellement cultivées en Provence, dans le Vaucluse et la Drome (6).

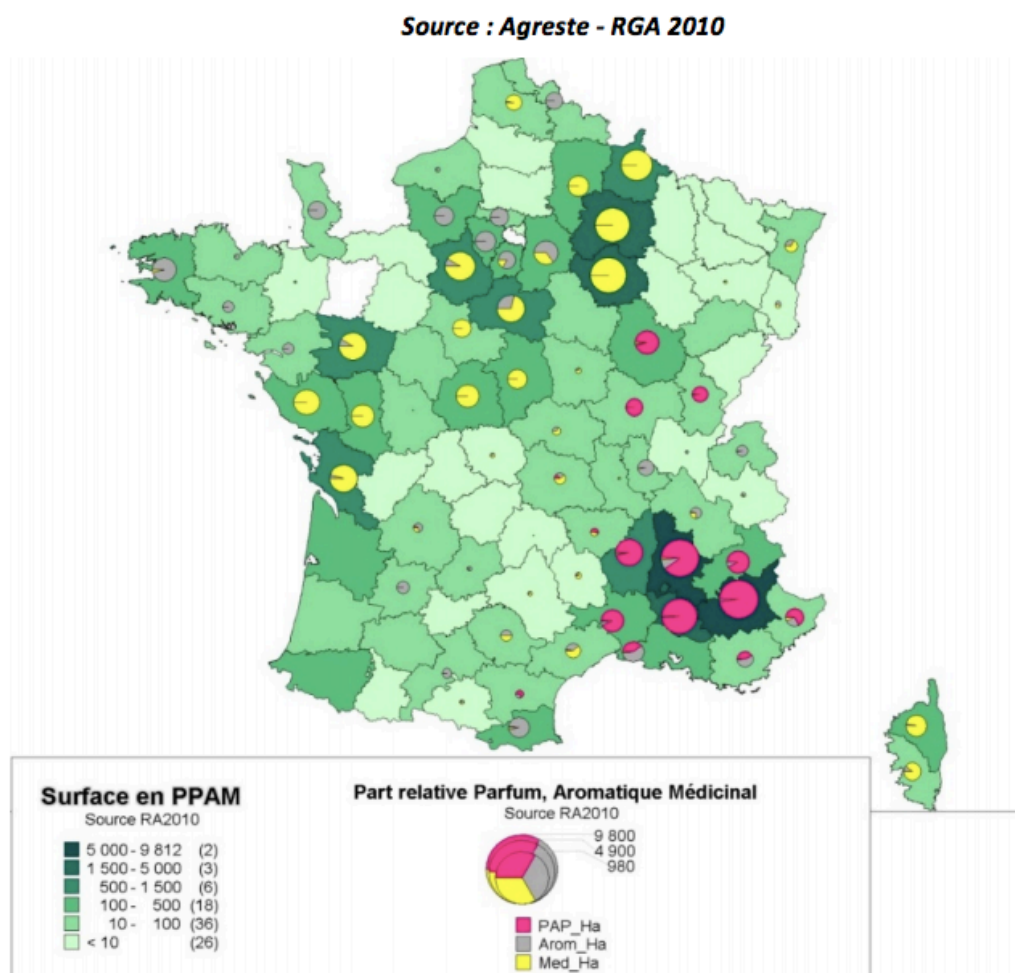


Figure 4 : aires de production de PPAM en France

Toutes les plantes aromatiques ont bien sûr en commun le fait d'être odorantes mais ne sont pas toutes exploitables pour la production d'huiles essentielles, et cela pour une raison de ratio entre le poids de matière première et le poids obtenu en huile essentielle.

La parfumerie, la gastronomie, la cosmétique, la pharmacie sont autant de domaines très variés, piochant dans l'éventail des plantes aromatiques pour en extraire les arômes qu'elles renferment. Selon les domaines d'application, les propriétés recherchées sont alors des propriétés odorantes, gustatives ou thérapeutiques.

3.1. Les composants chimiques des HE

Les propriétés remarquables, recherchées dans l'utilisation des HE, sont dues à la présence de molécules spécifiques : les métabolites secondaires également appelés métabolites spécialisés. Longtemps délaissés par la science considérant ces métabolites secondaires comme étant des déchets, ce n'est qu'au début du XX^e siècle que l'étude de ces métabolites spécialisés devient d'une importance considérable en raison de leurs propriétés multiples. Les HE en sont un exemple.

Outre son potentiel en industrie chimique pour l'élaboration de médicaments ou encore d'arômes, les métabolites secondaires possèdent un rôle important pour la plante elle-même. Bien que leur absence ne soit pas létale pour la plante, ces métabolites assurent une fonction importante, et sont notamment au carrefour des interactions entre les plantes et leur environnement. La défense face aux herbivores, la protection contre les UV et la chaleur, la pollinisation sont autant de rôles attribués aux métabolites secondaires synthétisés par les plantes. En condition de stress ou pour communiquer avec son environnement, la plante produit ces métabolites, pour certains émis dans l'atmosphère.

3.2. Grandes familles de plantes à parfum

Sur les 391 000 espèces de plantes recensées en 2016, on estime qu'environ 17500, soit 4,5% d'entre elles sont des plantes aromatiques.

Ces espèces aromatiques sont retrouvées dans de nombreuses zones géographiques répondant aux besoins de la plante en termes de climat et de nature de sol.

Les principales plantes exploitables pour l'extraction d'huiles essentielles appartiennent en très grande majorité aux familles suivantes :

- les Lamiacées : thym, lavande, sauge, menthe, romarin, origan, marjolaine, sarriette...
- les Myrtacées : eucalyptus, giroflier...
- les Rutacées : citron, orange, bergamote...
- les Cupressacées : cyprès, genévrier...
- les Pinacées : sapin, pin, cèdre...
- les Apiacées : coriandre, fenouil, anis, carvi...
- les Astéracées : camomille romaine, matricaire, armoise, estragon, hélichryse, absinthe...
- les Lauracées : laurier noble, cannelle de Ceylan, bois de rose camphrier, ravintsara...
- les Géraniacées : géranium bourbon et géranium rosat...
- les Myrtacées : eucalyptus, giroflier, myrte, niaouli, melaleuca (*tea tree*) ...

3.3. Aspects histologiques

Sur le plan histologique, on observe des tissus particuliers et spécifiques chez les espèces à l'origine de la synthèse des molécules aromatiques. Les tissus sécréteurs peuvent se localiser dans n'importe quel tissu de la plante : bois, épiderme, parenchyme. Leurs morphologies sont ainsi variables et la libération de leur contenu diffère d'un tissu à l'autre.

Il existe quatre types de tissus sécréteurs différents (7):

- les poils sécréteurs
- les poches sécrétrices
- les canaux sécréteurs
- les laticifères

3.3.1. Les poils sécréteurs

Les poils sécréteurs sont des structures uni ou pluricellulaires, épidermiques, libérant leurs substances par évaporation ou suite à une rupture (Fig. 5).

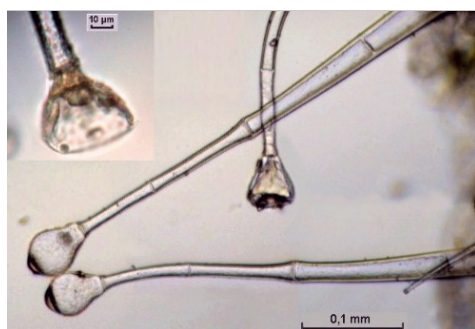


Figure 5 : poil sécréteur pluricellulaire de *Pelargonium*.

A l'extrémité se situe une goutte parfumée réputée pour éloigner les moustiques.
Au second plan, deux gouttes intactes, au premier plan, la goutte s'est évaporée.

La famille des Lamiacées, à laquelle par exemple, appartiennent le thym, le romarin, la lavande, le basilic, la menthe ou encore la sauge, est source de nombreux parfums et médicaments. Les poils sécréteurs de cette famille sont qualifiés de glanduleux avec une géométrie caractéristique (Fig. 6, Fig. 7).

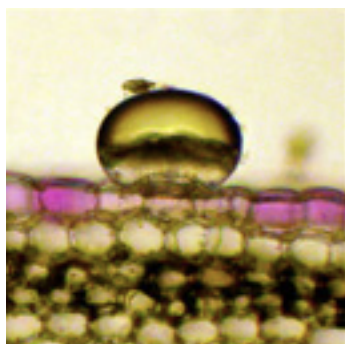


Figure 6 : poil sécréteur de Sauge.

La morphologie des poils sécréteurs varie beaucoup d'une plante à l'autre, bien qu'étant tous le résultat d'une prolongation des cellules épidermiques.

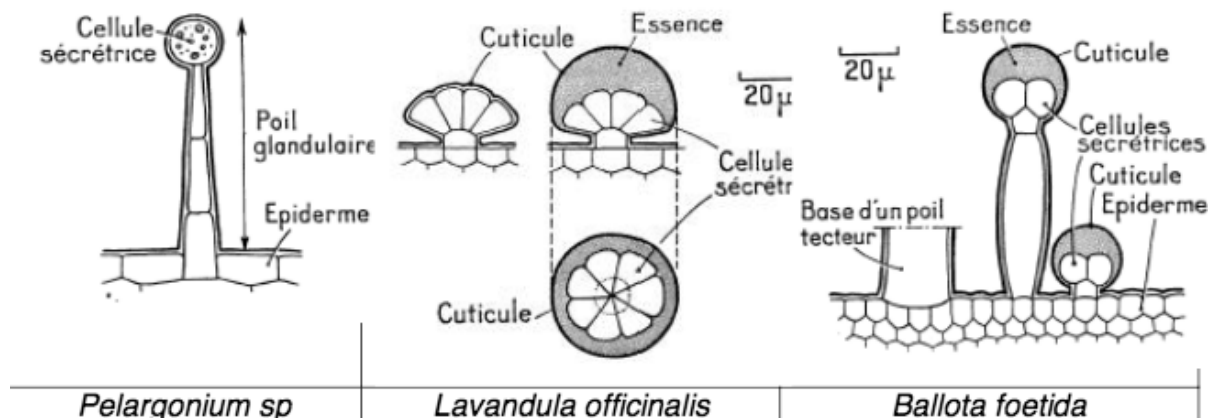


Figure 7 : morphologie des poils sécréteurs.

3.3.2. Poches sécrétrices et canaux sécréteurs

Les poches et les canaux se distinguent par leurs formes géométriques, respectivement sphérique et cylindrique. Dans les deux cas, ces compartiments sont entourés de cellules sécrétrices libérant leur contenu dans le méat soit par rupture (il s'agit alors de poches ou canaux lysogènes), soit par excrétion (on parle alors de poches ou canaux schizogènes) (8) (7).

Les agrumes, appartenant à la famille des Rutacées, et le cacaotier qui fait partie de la famille des Sterculiacées, possèdent ces types de structures histologiques (Fig. 8).

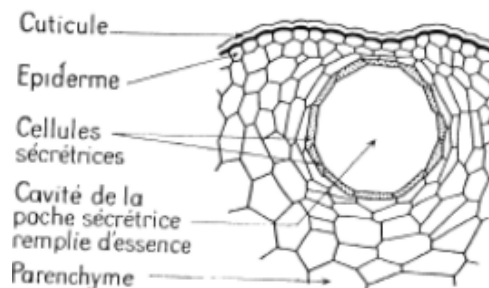


Figure 8 : poche sécrétrice dans le péricarpe d'orange

3.3.3. Les Laticifères

Parmi les plantes exploitées pour leur capacité laticifère, la plus connue est l'Hévéa de la famille des Euphorbiacées, dont le latex s'échappe des laticifères après incision. On extrait également le latex du Pavot somnifère qui prend le nom d'opium, utilisé pour ses propriétés sédatives.

Les laticifères contiennent ainsi le « lait » qui s'échappe des tiges ou des feuilles une fois brisées.

Il en existe deux types (Fig. 9) :

- les laticifères vrais, qui proviennent d'une seule cellule qui s'allonge démesurément pour former une cellule très allongée exempte de cloison ;
- les laticifères anastomosés, qui résultent d'anastomoses entre différentes cellules de petite taille séparées par des cloisons perforées ou résorbées formant un réseau.

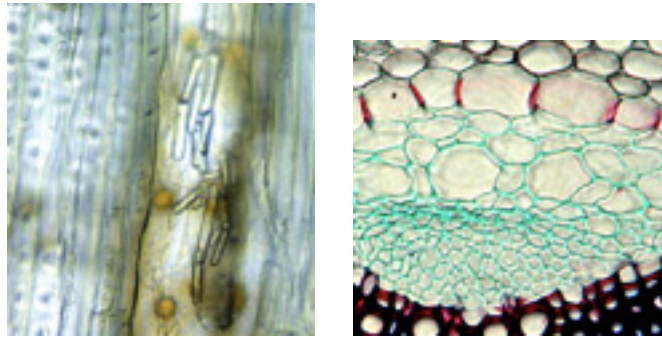


Figure 9 : à gauche : laticifères vrais, à droite : lactifères anastomosés

3.4. Répartition des huiles essentielles dans la plante

Les huiles essentielles peuvent être retrouvées dans différents organes de la plante.

Ainsi, les HE d'eucalyptus, de citronnelle ou de laurier noble sont présentes dans les feuilles alors qu'on obtiendra les HE de camomille et de lavande dans les fleurs. A partir des zestes, on extrait les HE de citron, d'orange ou de bergamote. Les rhizomes de curcuma et de gingembre sont aussi riches en HE. On peut encore citer l'obtention d'HE à partir de racine (vétiver), d'écorce (cannelle), de bois (bois de rose, bois de santal), de fruits (anis, badiane) mais aussi de graines (muscade).

3.5. Chémotype

La notion de chémotype désigne une entité chimique distincte au sein d'une même espèce de plante. La variation en métabolite spécialisé produit par la plante est modifiée par le biotope (ensoleillement, altitude ou encore humidité) où la plante est cultivée, sans que sa morphologie ou sa génétique ne diffère. L'environnement de culture de la plante conditionne donc la manière avec laquelle vont s'exprimer ses gènes. En ce sens, la notion de chémotype est corrélée à l'épigénétique.

Le Thym commun (*Thymus vulgaris*) présente ainsi plusieurs chémotypes :

- lorsque le sol est chaud, sec ou humide, le thym exprime notamment un composé antiseptique et antibactérien, le thymol ;
- lorsqu'il s'agit de conditions d'extrêmes chaleur et de sécheresse, le carvacrol aux propriétés antibactériennes sera le composé majoritaire ;
- en altitude, avec un climat rude, le thym exprime alors majoritairement du géraniol connu pour éloigner les insectes.

Le chémotype linalol peut être présent dans toutes les aires de culture du thym.

Ainsi, le choix de la zone de culture prend toute son importance puisqu'il conditionne grandement les aspects qualitatifs et quantitatifs des métabolites spécialisés produits par la plante. Au-delà de l'influence de l'environnement sur les végétaux conditionnant son chémotype, le choix de la méthode de culture par le producteur influence également la qualité et la quantité en métabolites secondaires.

3.6. Importance du choix des méthodes de culture

D'autres paramètres peuvent aussi influencer le profil biochimique des HE produites par la plante. En effet, les voies de biosynthèse des métabolites spécialisés sont régulées par de nombreux facteurs externes et internes (température, luminosité, rythme circadien, disponibilité en eau...). Il faut donc considérer :

- Le choix des espèces : les exigences de la plante constituent le premier facteur à prendre en compte avant la mise en culture. Lorsqu'elle est cultivée hors de son biotope, le risque de maladies liées aux parasites est plus important surtout lorsqu'il s'agit d'espèces à faible amplitude écologique. Une bonne observation de la flore spontanée locale peut guider le choix des espèces cultivables dans la zone définie.
- L'irrigation : le type d'irrigation est guidé par le type de l'espèce de plante choisie, par la nature du sol et du climat. On peut classer les plantes à parfum selon leurs besoins en eau en trois catégories : les plantes avec un faible besoin en eau, les plantes avec un besoin en eau modéré et les plantes avec un fort besoin en eau. Lorsque le sol est sablonneux il est préférable d'irriguer régulièrement avec de petites quantités d'eau. Lorsqu'il est argileux, un arrosage important est préférable mais avec une fréquence plus espacée.
- La densité de plantation : l'espace entre chaque plante doit être calculé en fonction de son volume occupé une fois à taille adulte. Des plants trop serrés occasionnent des modifications morphologiques pouvant affecter le rendement. Par exemple, les plants de sauge, de lavande ou de romarin ont besoin d'un mètre d'espacement pour pouvoir s'épanouir.
- Récolte : choisir le bon moment pour récolter, c'est choisir le stade de végétation optimum pour obtenir le meilleur profil chimique une fois l'huile essentielle obtenue. Selon qu'il s'agisse de bourgeons, de racines, de fleurs, d'écorces ou de fruits, la période de la récolte peut elle aussi varier. Par exemple, l'huile essentielle de lavande est d'autant plus riche en esters quand les deux tiers de la fleur sont ouverts tandis que l'huile essentielle de sauge officinale voit sa teneur en thuyone croître en hiver puis diminuer en avril, au moment de sa floraison.

4. Les voies de biosynthèse des composés des HE

Les huiles essentielles sont composées d'un mélange de métabolites spécialisés qui appartiennent en très grande majorité à la famille des terpènes et à la famille des composés phénoliques, aussi appelés phénylpropanoïdes.

4.1. La biosynthèse des terpènes

Les terpènes étant présents à la fois chez les animaux, chez les plantes et les insectes, leurs voies de biosynthèse ont été très étudiées. Les terpènes sont issus de la condensation d'un précurseur universel, l'isopentényl diphosphate (IPP) et de son isomère le diméthylallyle diphosphate (DMAPP).

Historiquement, la voie du mévalonate (MVA) a été la première voie élucidée, dans les années 1950. L'acétyl-CoA, produit final du cycle de Krebs, est à l'origine de l'initiation de cette voie (Fig.10). En effet, deux molécules d'acétyl-CoA se condensent pour former l'acétoacetyl-CoA, suite à quoi, une enzyme, la HMG-CoA (Hydroxy-méthyl-glutaryl coenzyme A) synthase catalyse une condensation de type aldol pour aboutir à la formation d'HMG-CoA. Enfin le mévalonate est obtenu par une réaction de réduction de l'HMG-CoA grâce à l'enzyme HMG-CoA reductase (9). En 1993, une voie alternative à la synthèse de l'IPP est découverte chez certains organismes et est appelée la voie du méthyl-erythritol-phosphate (MEP). Cette voie débute par une réaction enzymatique utilisant comme substrat une molécule de pyruvate et une molécule de glycéraldéhyde 3-phosphate aboutissant à la formation de désoxy-xylulose-5-phosphate (DXP) grâce à la desoxy-xylulose-5-phosphate synthase. Cette molécule intermédiaire est métabolisée en méthylérythritol-4-phosphate (MEP) grâce à l'enzyme desoxy-xylulose-5-phosphate réducto-isomérase (10).

Chez les plantes, ces deux voies menant à la synthèse d'IPP coexistent mais sont situées dans deux compartiments subcellulaires différents (Fig. 10) :

- la voie du mévalonate (MVA) est cytosolique
- la voie du méthyl-erythritol-phosphate (MEP) est plastidiale.

Hormis chez les bryophytes et les thallophytes, les deux voies sont actives chez les végétaux et donneront des sous-familles de terpènes différents. Ainsi, les diterpènes et les monoterpènes sont généralement formés dans les plastides alors que les sesquiterpènes et les triterpènes sont préférentiellement formés dans le cytosol.

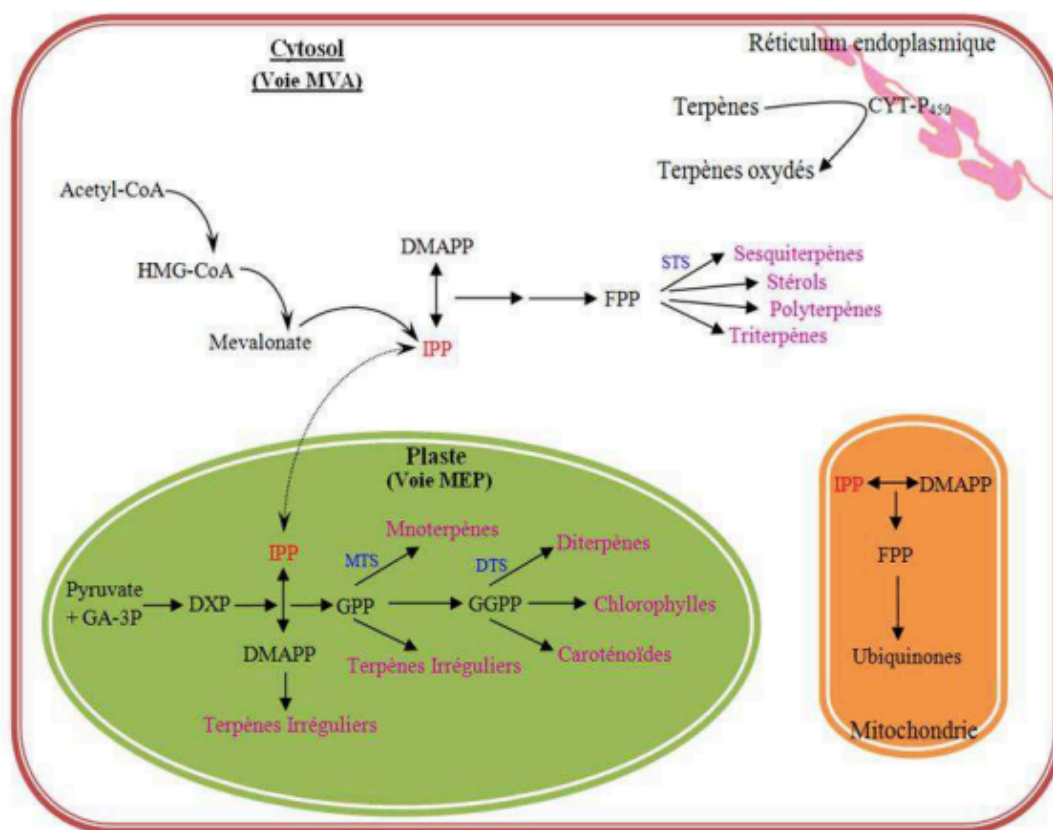


Figure 10 : les voies de biosynthèse simplifiées des terpènes.

Les composés terpéniques sont ensuite formés à partir de leur précurseur selon la « règle isoprénique » énoncée d'abord par Wallach dès 1887 puis énoncée par Ruzicka en 1953.

Les deux isomères à 5 carbones se condensent, c'est « l'élongation isoprénique ». Le DMAPP est condensé avec 1, 2 ou 3 unités d'IPP ce qui donnera respectivement :

- le diphosphate de géranyle (GPP), précurseur des monoterpénoïdes (C10),
- le diphosphate de farnésyle (FPP), précurseur des sesquiterpénoïdes (C15),
- le diphosphate de géranylgéranyle (GGPP), précurseur des diterpénoïdes (C20)

Les élongations sont catalysées par des enzymes de la famille des prényl-transférases et permettent ainsi la formation de l'ensemble des composés terpéniques.

4.2. La biosynthèse des phénylpropanoïdes

Les phénylpropanoïdes dérivent de la voie du shikimate (Fig.11). L'acide shikimique est le précurseur des acides aminés aromatiques que sont : le tryptophane, la phénylalanine, la tyrosine, synthétisés dans les plastes du végétal.

La phénylalanine, en grande majorité, est transformée en acide t-cinnamique par l'enzyme phénylalanine ammonia-lyase (PAL). Le cinnamate est considéré comme la plaque tournante du métabolisme des composés phénoliques puisqu'il est le composé à partir duquel découle la très grande majorité des autres composés aromatiques. Les familles des stilbènes, des coumarines, des flavonoïdes ou encore des esters sont issues du métabolisme des phénylpropanoïdes.

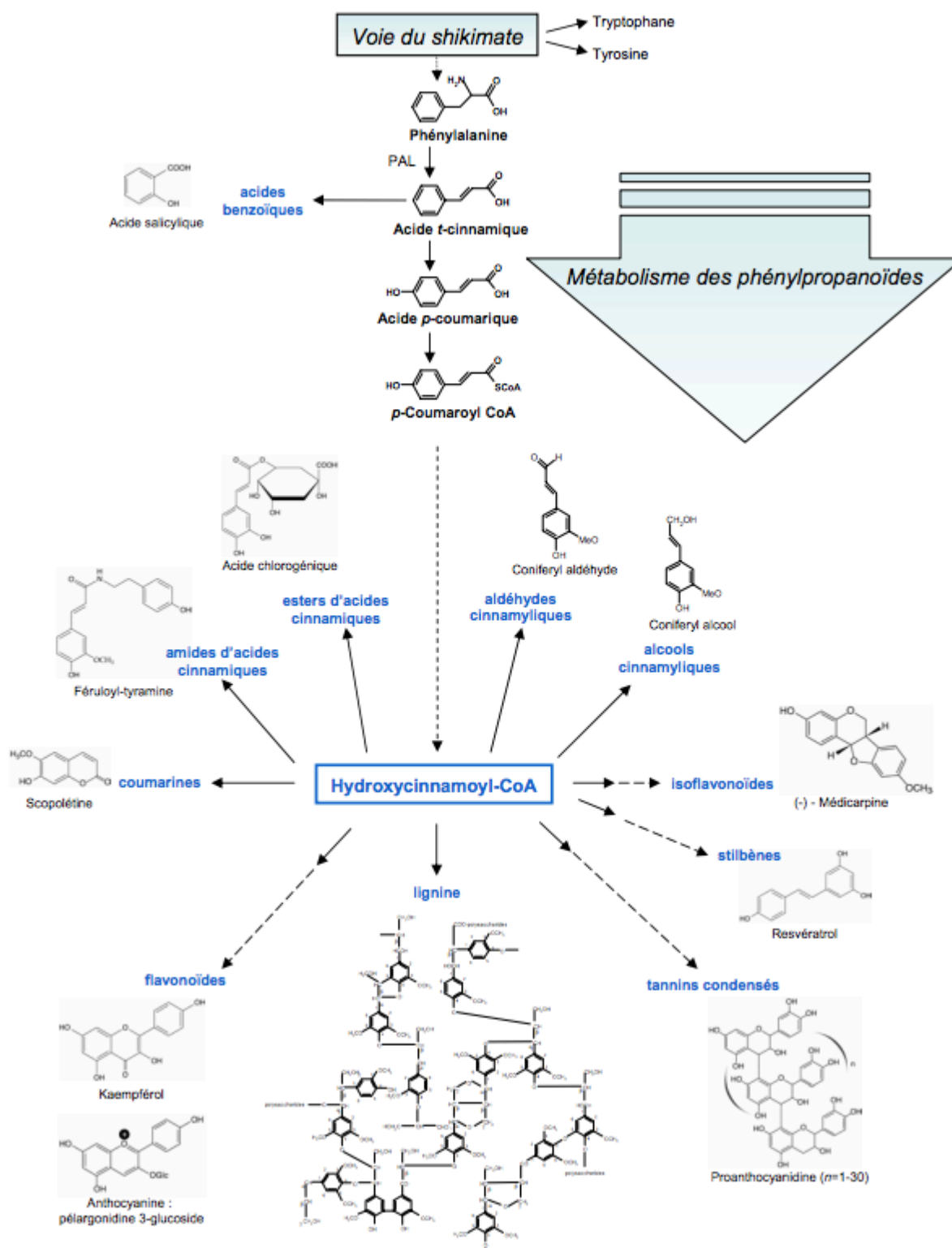


Figure 11 : métabolisme des phénylpropanoïdes et ses dérivés

5. Caractéristiques générales et propriétés des principales familles biochimiques des huiles essentielles

5.1. Les terpènes

Le mot est emprunté à l'allemand *terpen* provenant de la térébenthine issue d'arbres résineux, c'est pourquoi on les retrouve notamment chez les conifères mais aussi chez les agrumes. Bien que très majoritairement retrouvés dans le monde végétal, les terpènes ne sont pas la propriété exclusive de ces derniers. On retrouve également la présence de terpènes chez certains animaux marins comme les éponges et les coraux ou encore chez certains insectes. La famille des terpènes comporte plusieurs sous-familles : les monoterpènes, les sesquiterpènes, les diterpènes, les triterpènes ainsi que leurs dérivés « alcool » (monoterpénols, sesquiterpénols, diterpénols) « oxydes » ou « aldéhydes ».

5.1.1. Monoterpènes

Les monoterpènes sont constitués de deux unités d'IPP et leur formule chimique se traduit alors de la manière suivante : $(C_5H_8)_2$

Leur structure moléculaire peut être acyclique, monocyclique ou bicyclique selon les réarrangements de l'IPP (Fig.12).

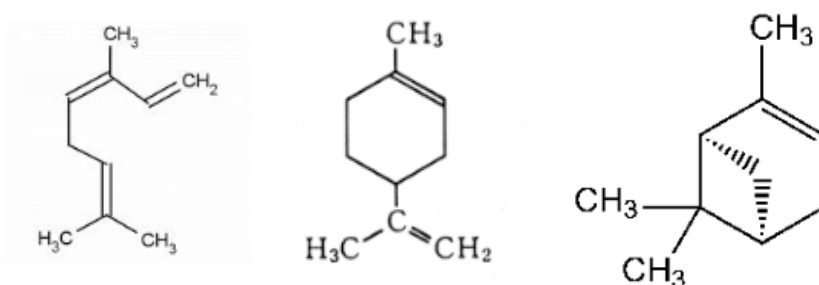


Figure 12 : exemples de monoterpènes acyclique (à gauche) l'ocimène, monocyclique (au milieu) le limonène, et bicyclique (à droite) l-α-pinène

5.1.1.1. Propriétés et toxicité

Les monoterpènes sont principalement utilisés dans les affections bronchiques grâce à leurs propriétés décongestionnantes et expectorantes par la stimulation des glandes à mucines de l'arbre respiratoire. Ils possèdent aussi des propriétés veinotoniques qui pourront être intéressantes en cas d'insuffisance veineuse. De plus, l'action anti-inflammatoire des monoterpènes constitue également une propriété recherchée en cas d'inflammation comme par exemple pour soulager les douleurs liées à l'arthrose. On peut également citer des propriétés antivirales et positivantes (11).

Cependant, en inhalation ou en diffusion, les terpènes peuvent être irritants pour les muqueuses respiratoires et oculaires. Il s'agit là de l'effet indésirable le plus fréquemment rencontré avec les monoterpènes d'autant plus si l'utilisation se fait de manière trop prolongée et mal adaptée. Ces effets sont particulièrement prononcés avec les pinènes et le limonène.

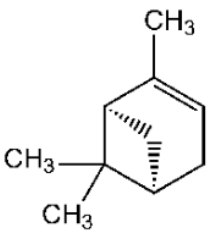
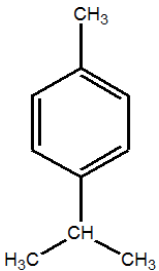
En application pure sur la peau, les monoterpènes développent une sensation de chaleur associée à un prurit plus ou moins important selon les profils. Un délai de latence de quelques minutes à quelques heures est souvent de mise avant de pouvoir constater ces affections. Une néphrotoxicité peut être constatée en cas d'utilisation prolongée d'HE à monoterpènes par voie orale et en particulier avec l'HE de genévrier (11).

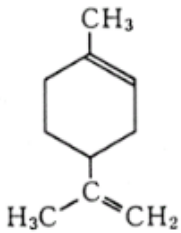
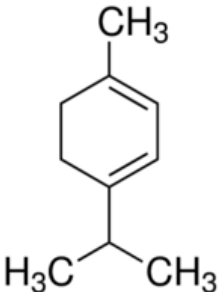
Notons enfin que le limonène fait partie des 26 substances parfumantes allergisantes réglementées.

5.1.1.2. Quelques exemples

Ci-dessous (Tableau 1) figure quatre exemples de monoterpènes illustrant certaines de leurs caractéristiques.

Tableau 1 : exemples de monoterpènes indiquant leurs origines végétales, leurs indications, leurs voies d'utilisation et leurs toxicités.

<p>α-pinène</p>  <p>Cyprés, <i>Cupressus sempervirens</i> Pin sylvestre, <i>Pinus sylvestris</i></p>	<p><u>Thérapeutique</u> : Détersion des mucosités bronchiques, antitussif</p> <p><u>Voies d'utilisation</u> : Application cutanée, voie orale sur comprimé neutre, bain. Toujours utiliser dilué si voie cutanée.</p> <p><u>Toxicité</u> : Cutanée : irritation Oculaire : irritation Pulmonaire : irritation</p>
<p>Para-cymène</p>  <p>Sariette des montagnes, <i>Satureja montana</i></p>	<p><u>Thérapeutique</u> : Anti-infectieux, antalgique</p> <p><u>Voies d'utilisation</u> : Voie orale sur comprimé neutre, application cutané Toujours utiliser dilué si voie cutanée</p> <p><u>Toxicité</u> : Cutanée : érythème, sècheresse Digestive : nausées, vomissements</p>

<p>Limonène</p>  <p>Citron : <i>Citrus limon</i> Menthe : <i>Mentha piperita</i></p>	<p><u>Thérapeutique :</u> Psychotonique, anti-inflammatoire, prévention des cancers, dissolution des calculs biliaires, antibactérien</p> <p><u>Voies d'utilisation :</u> Cutanée, respiratoire (inhalation), orale sur comprimé neutre</p> <p><u>Toxicité :</u> Cutanée : irritation Oculaire : irritation</p>
<p>α-terpinène</p>  <p>Thym : <i>Thymus vulgaris</i> Arbre à thé : <i>Melaleuca alternifolia</i></p>	<p><u>Thérapeutique :</u> Antivirale, immunostimulant</p> <p><u>Voies d'utilisation :</u> Cutanée, orale sur comprimé neutre</p> <p><u>Toxicité :</u> Cutanée : irritation Digestive : nausées</p>
<p>Sources : (12) (13)</p>	

5.1.2. Sesquiterpènes

Les sesquiterpènes sont composés de trois unités d'IPP. La formule chimique des sesquiterpènes est alors la suivante : $C_{15}H_{24}$

La structure des sesquiterpènes peut être linéaire, monocyclique, bicyclique ou tricyclique (Fig.13).

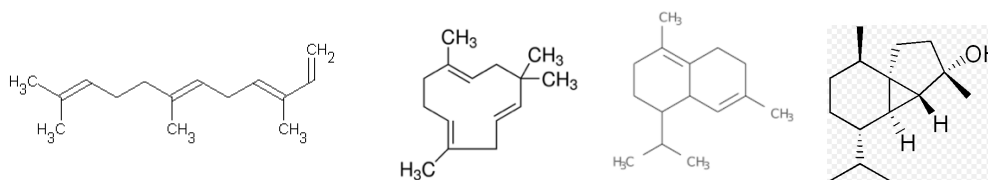


Figure 13 : de gauche à droite : sesquiterpène linéaire (α -farnésène), monocyclique (humulène), bicyclique (δ -cadinène) tricyclique (cubébol)

Certains sesquiterpènes comme le chamazulène donnent une coloration bleutée au huiles essentielles qui les contiennent.

5.1.2.1. Propriétés et toxicité

Les sesquiterpènes sont des anti-inflammatoires puissants agissant sur la synthèse et la libération des facteurs inflammatoires. Le caryophyllène notamment retrouvé dans l'huile essentielle de clou de girofle exerce son action anti-inflammatoire en bloquant la synthèse des prostaglandines par inhibition de la cyclooxygénase (14).

Les sesquiterpènes possèdent aussi une action antiallergique par inhibition de l'histamine.

Certains sesquiterpènes, comme le chamazulène notamment, possèdent une action spasmolytique importante en luttant contre les contractions anormales de l'intestin (15).

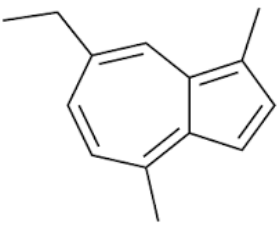
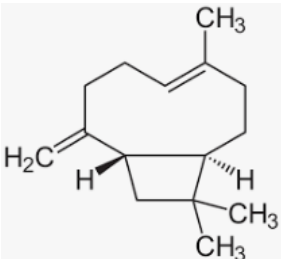
Ainsi les principales indications des HE à sesquiterpènes sont les pathologies allergiques et inflammatoire : piqures d'insectes, démangeaisons, irritations cutanées (16).

Contrairement à de nombreux monoterpènes, les sesquiterpènes sont généralement bien tolérés dans les conditions normales d'utilisation. D'une manière générale les sesquiterpènes sont bien moins irritants pour la peau en regard des monoterpènes.

5.1.2.2. Quelques exemples

Ci-dessous (Tableau 2) figure deux exemples de sesquiterpènes illustrant certaines de leurs caractéristiques.

Tableau 2 : exemples de sesquiterpènes indiquant leurs origines végétales, leurs indications, leurs voies d'utilisation et leurs toxicités.

<p>Chamazulène</p>  <p>Camomille sauvage : <i>Matricaria recutita</i></p>	<p><u>Thérapeutique</u> :</p> <p>Antihistaminique, antiprurigineux, antioxydant, spasmolytique, anti-inflammatoire</p> <p><u>Voies d'utilisation</u> :</p> <p>Cutanée, respiratoire, orale</p> <p><u>Toxicité</u> :</p> <p>Inhibition du CYP3A4 et 1A2 : interactions médicamenteuses possibles</p>
<p>β-caryophyllène</p>  <p>Giroflier <i>Syzygium aromaticum</i> Chanvre : <i>Cannabis sativa</i> Romarin : <i>Rosmarinus officinalis</i></p>	<p><u>Thérapeutique</u> :</p> <p>Calmant, anti-inflammatoire, analgésique, antipyrétique, anxiolytique</p> <p><u>Voies d'utilisation</u> :</p> <p>Cutanée, respiratoire, orale</p> <p><u>Toxicité</u> :</p> <p>Aucune toxicité reconnue</p>

Sources : (16) (14) (17) (18)

5.1.3. Les dérivés alcools

5.1.3.1. Monoterpénols

Les monoterpénols sont très présents dans les huiles essentielles et leur toxicité est très faible donc facile à manipuler. Leur structure chimique est celle des monoterpènes avec l'ajout d'un groupement fonctionnel, la fonction alcool (OH).

5.1.3.1.1. Propriétés et toxicité

Les HE à monoterpénols exercent une action anti-infectieuse à large spectre, elles sont antivirales, antibactériennes et antifongiques. Ce sont également des stimulants du système nerveux central et du système immunitaire (19).

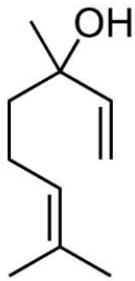
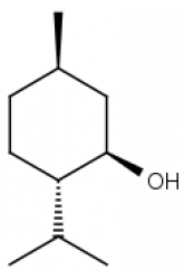
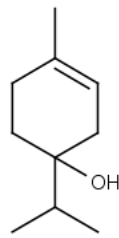
De manière générale, les monoterpénols sont bien tolérés. Ceci étant, des précautions sont à prendre concernant l'utilisation du menthol et du linalol. En effet, le menthol est contre-indiqué chez les nourrissons et les enfants pour lesquels il existe un risque de spasme laryngé. De plus, une carence en glucose-6-phosphate-déshydrogénase chez le nouveau-né peut entraîner l'apparition d'une jaunisse grave après l'administration de menthol en raison de l'incapacité des nouveau-nés à métaboliser le menthol (20).

Concernant le linalol, des réactions d'auto-oxydation susceptibles d'entraîner la formation d'hydroperoxydes sont à l'origine d'allergies cutanées. Ces hydroperoxydes se formant au fur et à mesure de la dégradation de l'huile essentielle, il faut rester vigilant quant aux mesures et au temps de conservation (21).

5.1.3.1.2. Quelques exemples

Ci-contre (Tableau 3) figure trois exemples de monoterpénols illustrant certaines de leurs caractéristiques.

Tableau 3 : exemples de monoterpénols indiquant leurs origines végétales, leurs indications, leurs voies d'utilisation et leurs toxicités.

<p>Linalol</p>  <p>Thym à linalol : <i>Thymus vulgaris</i> CT linalol Lavande fine : <i>Lavandula angustifolia</i> Bergamote : <i>Citrus bergamia</i></p>	<p><u>Thérapeutique</u> : Calmant, sédatif, cicatrisant, spasmolytique Utilisable chez la femme enceinte</p> <p><u>Voies d'utilisation</u> : Cutanée, orale, respiratoire</p> <p><u>Toxicité</u> : Allergisant possible</p>
<p>Menthol</p>  <p>Menthe poivrée : <i>Mentha piperita</i> (38-48%)</p>	<p><u>Thérapeutique</u> : Antispasmodique, antalgique, neurotonique, décongestionnant, anti-infectieux, anti-prurigineux, gastrprotecteur, anti-irritant respiratoire</p> <p><u>Voies d'utilisation</u> : Cutanée, orale, respiratoire</p> <p><u>Toxicité</u> : Jaunisse si déficit en G6PD Allergisant possible Vasoconstricteur Spasme laryngé chez l'enfant</p>
<p>Terpinen-4-ol</p>  <p>Arbre à thé : <i>Melaleuca alternifolia</i> (30-45%)</p>	<p><u>Thérapeutique</u> : Antibactérien, antifongique, immunostimulant</p> <p><u>Voies d'utilisation</u> : Cutanée, orale</p> <p><u>Toxicité</u> : Pas de toxicité démontrée</p>
<p>Sources : (22) (23) (20) (24)</p>	

5.1.3.2. Sesquiterpénols et Diterpénols

La structure chimique correspond à celle des sesquiterpènes (C15) et des diterpènes (C20) avec l'ajout d'une fonction alcool. Ce sont des molécules aromatiques présentes dans quelques huiles essentielles uniquement.

5.1.3.2.2. Propriétés et toxicité

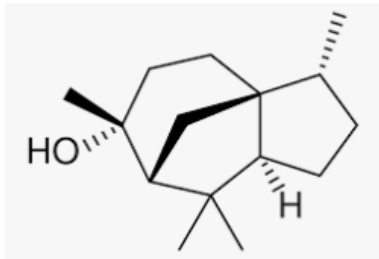
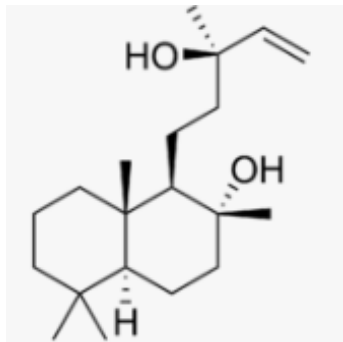
En regard des autres alcools (monoterpénols, phénols), les sesquiterpénols et les diterpénols ont perdu leurs propriétés anti-infectieuses. Ils sont utilisés pour leurs actions toniques et décongestionnantes des systèmes veineux et lymphatique.

Il faut être vigilant quant à leur utilisation en particulier en cas de cancer hormono-dépendant car les sesquiterpénols et les diterpénols présentent des effets *oestrogène-like*. Les HE contenant ces dérivés sont formellement contre-indiquées chez les personnes atteintes de ce type de cancer.

5.1.3.2.3. Quelques exemples

Ci-contre (Tableau 4) figure un exemple de sesquiterpénol et un exemple de diterpénol illustrant certaines de leurs caractéristiques.

Tableau 4 : exemples de sesquiterpénoïde et diterpénoïde indiquant leurs origines végétales, leurs indications, leurs voies d'utilisation et leurs toxicités.

<p>Cédrol</p>  <p>Cyprès toujours vert : <i>Cupressus sempervirens</i></p>	<p><u>Thérapeutique</u> : Sédatif, phlébotonique</p> <p><u>Voies d'utilisation</u> : Cutanée, orale</p> <p><u>Toxicité</u> : Cutané : irritation Inhibiteur du CYP2B6 : interaction avec midazolam et bupropion Contre-indiqué en cas de cancer hormo-dépendant</p>
<p>Sclaréol</p>  <p>Sauge sclérée : <i>Salvia sclarea</i></p>	<p><u>Thérapeutique</u> : Phlébotonique, immunostimulant</p> <p><u>Voies d'utilisation</u> : Cutanée, orale</p> <p><u>Toxicité</u> : Contre-indiqué en cas de cancer hormono-dépendant</p>
<p>Sources : (25) (26)</p>	

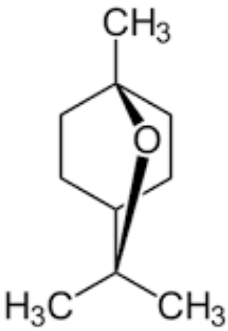
5.1.3.3. Oxydes terpéniques

Le 1,8 cinéole ou eucalyptol est l'oxyde terpénique le plus connu en aromathérapie. De nombreuses études ont été réalisées concernant ce composé organique. En revanche les autres molécules de cette même famille ne sont que très peu étudiées.

5.1.3.4.1. Exemple de l'eucalyptol

Ci-dessous (Tableau 5) figure l'exemple de l'eucalyptol illustrant certaines de ses caractéristiques.

Tableau 5 : exemple de l'eucalyptol indiquant ses diverses origines végétales, ses indications, ses voies d'utilisation et sa toxicité.

<p>1,8 cinéole</p>  <p>Eucalyptus globuleux : <i>Eucalyptus globulus</i></p> <p>Eucalyptus radié : <i>Eucalyptus radiata</i></p> <p>Niaouli : <i>Melaleuca quinquenervia</i></p> <p>Romarin CT 1,8 cinéole : <i>Rosmarinus officinalis</i></p>	<p><u>Thérapeutique :</u> Anti-infectieux, anti-inflammatoire, mucolytique, expectorant</p> <p><u>Voies d'utilisation :</u> Voie respiratoire (contre-indiqué chez le patient asthmatique) Voie cutanée Voie orale (avec précaution)</p> <p><u>Toxicité :</u> Inducteur enzymatique : interactions médicamenteuses Brûlures épigastriques Crise d'asthme chez le patient asthmatique</p> <p>En cas de surdosage par voie orale : risque de convulsions, coma, décès. Deux cas de décès ont été rapportés après ingestion de 3,5 mL d'huile essentielle d'eucalyptus. Préférer se limiter à la voie respiratoire ou cutanée.</p>
Sources : (27) (48)	

5.1.4. Aldéhydes terpéniques

Leur structure chimique correspond à celle d'un terpène avec l'ajout d'un groupe carbonyle.

5.1.4.1. Propriétés et toxicité

Les aldéhydes terpéniques sont couramment utilisés pour leur propriétés anti-inflammatoires et antalgiques dans les pathologies rhumatismales, tendineuses et articulaires.

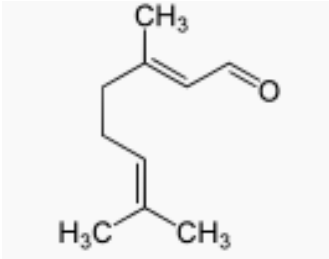
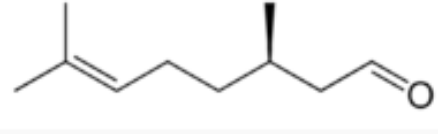
Ils possèdent également une activité sédatrice du système nerveux intéressante chez les individus souffrant de stress ou d'anxiété.

Les aldéhydes terpéniques peuvent entraîner une irritation pour la peau et les muqueuses. La dilution dans une huile végétale neutre est de mise pour les huiles essentielles qui en contiennent. L'effet irritant peut également entraîner une toux ou un effet lacrymogène chez certaines personnes plus sensibles.

5.1.4.2. Quelques exemples

Ci-contre (Tableau 6) figure deux exemples d'aldéhydes terpéniques illustrant certaines de leurs caractéristiques.

Tableau 6 : exemples d'aldéhydes terpéniques indiquant leurs origines végétales, leurs indications, leurs voies d'utilisation et leurs toxicités.

<p>Géranial (Isomère trans)</p>  <p>Citronnelle : <i>Cymbopogon flexuosus</i> Litsée citronnée : <i>Litsea citrita</i> Verveine : <i>Aloysia triphylla</i></p>	<p><u>Thérapeutique</u> : Anti-inflammatoire, antalgique, calmant, fongicide</p> <p><u>Voies d'utilisation</u> : Cutanée, orale, diffusion atmosphérique</p> <p><u>Toxicité</u> : Dermocaustique Allergisant Toux Activité oestrogénique à forte dose</p>
<p>Citronellal</p>  <p>Citronnelle de Java : <i>Cymbopogon winterianus</i> Eucalyptus citronné : <i>Eucalyptus citriodora</i></p>	<p><u>Thérapeutique</u> : Anti-inflammatoire, calmant, myorelaxant, répulsif, fongicide</p> <p><u>Voies d'utilisation</u> : Cutanée, orale, diffusion atmosphérique</p> <p><u>Toxicité</u> : Cutanée : irritant</p>
<p>Sources : (29) (30) (31) (32)</p>	

5.2. Les phénylpropanoïdes

Les phénylpropanoïdes sont une classe de composés aromatiques comprenant de nombreuses sous-familles. Certaines sont retrouvées de manière plus ou moins abondantes dans des huiles essentielles. Ce sont les phénols simples, les aldéhydes terpéniques, les aldéhydes aromatiques, les cétones, les esters, les phénols méthyl-éthers, les oxydes terpéniques, les coumarines.

5.2.1. Phénols simples

Les phénols sont composés d'un noyau phénylène et d'une fonction hydroxyle. Ce sont les constituants majoritaires des huiles essentielles après les terpènes, on les retrouve donc dans de nombreuses huiles essentielles.

5.2.1.1. Propriétés et toxicité

On peut attribuer à l'ensemble des phénols des propriétés anti-infectieuses, antiseptiques et désinfectantes. Ils sont à la fois virucides, fongicides, parasitocides et bactéricides. A noter qu'il existe peu de résistance bactérienne quant à l'utilisation des phénols.

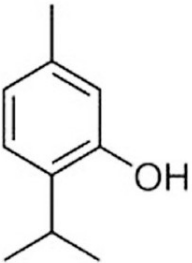
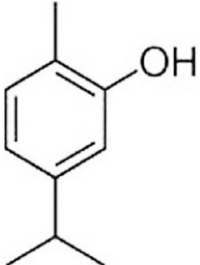
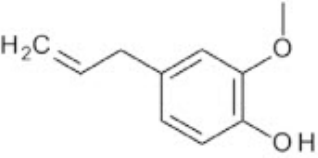
Ce sont également des stimulants du système nerveux et du système immunitaire (33).

Les phénols sont fortement caustiques. Pour une application par voie locale, la dilution dans une huile végétale est obligatoire. La voie inhalée est contre indiquée pour les huiles essentielles contenant des phénols, en raison de leur pouvoir irritant pour les muqueuses de l'arbre respiratoire. Les HE à phénols sont aussi hépatotoxiques en cas d'utilisation prolongée et à fortes doses. Il est conseillé d'alterner l'utilisation des phénols avec les alcools terpéniques qui présentent moins de toxicité. En effet, en cas d'utilisation prolongée avec les phénols, les alcools terpéniques peuvent constituer une alternative intéressante aux HE à phénols.

5.2.1.2. Quelques exemples

Ci-contre, (Tableau 7) figure trois exemples de phénols simples illustrant certaines de leurs caractéristiques.

Tableau 7 : exemples de phénols indiquant leurs origines végétales, leurs indications, leurs voies d'utilisation et leur toxicité.

<p>Thymol</p>  <p>Thym vulgaire CT thymol : <i>Thymus vulgaris</i></p>	<p><u>Thérapeutique :</u> Antibactérien, antifongique, anti-inflammatoire</p> <p><u>Voies d'utilisation :</u> Cutanée, orale</p> <p><u>Toxicité :</u> Peu toxique par rapport aux autres phénols car peu soluble. Cutanée : Légère irritation Digestif : nausées, vomissement Nerveux : Hyperactivité centrale (logorrhée) à forte dose. Hépatotoxique si utilisation prolongée</p>
<p>Carvacrol (Isomère du thymol)</p>  <p>Origan compact : <i>Origanum compactum</i> Thym vulgaire CT carvacrol : <i>Thymus vulgaris</i></p>	<p><u>Thérapeutique :</u> Anti-infectieux puissant à large spectre, psychotonique, tonique sexuel, anti-inflammatoire intestinale en diminuant la perméabilité intestinale aux allergènes.</p> <p><u>Voies d'utilisation :</u> Cutanée, orale</p> <p><u>Toxicité :</u> Dermocaustique, hépatotoxique à doses élevées (> 500mg/24h). Utilisation sur 3 semaines consécutives maximum.</p>
<p>Eugénol</p>  <p>Giroflier : <i>Eugenia caryophyllata</i></p> <p>Cannelle de Ceylan : <i>Cinnamomum zeylanicum</i></p>	<p><u>Thérapeutique :</u> Anti-infectieux, antispasmodique</p> <p><u>Voies d'utilisation :</u> Cutanée, orale</p> <p><u>Toxicité :</u> Allergisant Dermocaustique Hépatotoxique si utilisation prolongée</p>
<p>Sources : (33) (34) (35) (36) (37)</p>	

5.2.2. Aldéhydes aromatiques

Les aldéhydes aromatiques possèdent des propriétés et une toxicité similaires aux phénols, autre famille à noyau benzénique. Contrairement aux aldéhydes terpéniques, ils possèdent un cycle aromatique.

5.2.2.1. Propriétés et toxicité

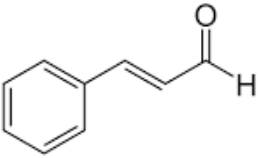
Ce sont d'excellents anti-infectieux à large spectre, agissant à la fois sur les virus, les bactéries, les parasites et les champignons.

Les aldéhydes aromatiques sont particulièrement dermocaustiques et irritant pour les muqueuses. Il est impératif de diluer ces huiles essentielles dans des huiles végétales selon un rapport de 5/95. Parmi ces molécules, le cinnamaldéhyde, principal composant de l'huile essentielle de cannelle, est classé comme allergène reconnu.

5.2.2.2. Quelques exemples

Ci-dessous (Tableau 8) figure un exemple d'aldéhyde aromatique illustrant certaines de ces caractéristiques.

Tableau 8 : exemples du cinnamaldéhyde indiquant ses origines végétales, ses indications, ses voies d'utilisation et sa toxicité.

Cinnamaldéhyde 	<u>Thérapeutique</u> : Anti-infectieux à large spectre, psychotonique Utilisé en patch test pour le diagnostic de la dermatite de contact allergique chez les personnes de 6 ans ou plus. <u>Voies d'utilisation</u> : Cutanée, Orale
Cannelle de Ceylan : <i>Cinnamomum zeylanicum</i>	
Cannelle de Chine : <i>Cinnamomum cassia</i>	<u>Toxicité</u> : Dermatite de contact allergique : test cutané indispensable avant toute utilisation. Réaction croisée avec le baume du pérou.
Cannelle du Vietnam : <i>Cinnamomum loureirii</i>	Dermocausticité Irritant des muqueuses respiratoires
<i>Sources : (34) (38)</i>	

5.2.3. Famille des esters

Les esters sont caractérisés par la présence d'une chaîne principale associée à une fonction ester elle-même constituée d'un atome de carbone simultanément lié à un atome d'oxygène par une double liaison et à un groupement O-R. Ce sont des molécules odorantes également prisées des parfumeurs puisqu'elles participent grandement à l'odeur des fleurs et des fruits.

5.2.3.1. Propriétés et toxicité

Les esters sont principalement utilisés pour leurs effets antispasmodiques et anti-inflammatoires, ils sont généralement bien tolérés.

On peut ainsi classer leur effet spasmolytique de la manière suivante, en fonction du nombre de carbones (C) composant l'acide :

- C = 1 : Formiates (Géranium odorant)
- C = 2 : Acétates (Menthe, Lavande vraie, Ylang-Ylang, Bergamote, Sauge sclérée)
- C = 3 : Propionates, Butyrates (Camomille romaine)
- C = 5 : Angélates (Camomille noble)
- C = 7 : Salicylates (Gaulthérie), benzoates (Ylang-Ylang)

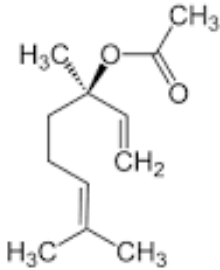
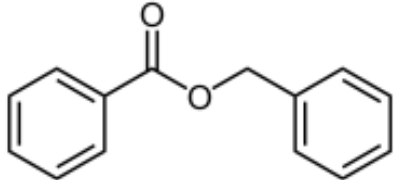
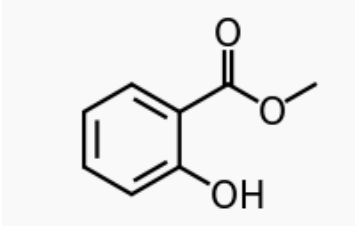
Leur action spasmolytique est obtenue par action sur le système parasympathique et sur les fibres lisses. L'importance de l'effet spasmolytique dépend de l'acide qui compose l'ester : les benzoates et salicylate sont plus puissants que les angélates, plus puissantes que les acétates... L'effet spasmolytique étant proportionnel au nombre de carbones composant l'acide carboxylique de l'ester (39).

Les esters sont généralement bien tolérés, ceci étant une irritation cutanée peut apparaître après un usage prolongé.

5.2.3.2. Quelques exemples

Ci-contre, (Tableau 9) figure trois exemples d'esters illustrant certaines de leurs caractéristiques.

Tableau 9 : exemples d'esters indiquant leurs origines végétales, leurs indications, leurs voies d'utilisation et leurs toxicités.

<p>Acétate de linalyle</p>  <p>Lavande vraie : <i>Lavandula angustifolia</i></p> <p>Petit grain bigarade : <i>Citrus aurantium ssp amara</i></p> <p>Ylang Ylang : <i>Cananga odorata</i></p>	<p><u>Thérapeutique</u> :</p> <p>Spasmolytique, rééquilibrant nerveux</p> <p><u>Voies d'utilisation</u> :</p> <p>Voie cutanée Voie respiratoire soit en diffusion atmosphérique soit en inhalation sèche Voie orale</p> <p><u>Toxicité</u> :</p> <p>Possible irritation cutanée et oculaire Risque épileptique à dose très élevée</p>
<p>Benzoate de benzyle</p>  <p>Ylang Ylang : <i>Cananga odorata</i></p>	<p><u>Thérapeutique</u> :</p> <p>Spasmolytique Anti-inflammatoire Traitement de la gale, toxique pour <i>Sarcoptes scabiei</i>.</p> <p><u>Voies d'utilisation</u> :</p> <p>Voie cutanée Voie respiratoire en inhalation sèche ou diffusion atmosphérique Voie orale</p> <p><u>Toxicité</u> :</p> <p>Irritant cutané, toux, irritation oculaire</p>
<p>Salicylate de méthyle</p>  <p>Gaulthérie : <i>Gaultheria procumbens</i></p>	<p><u>Thérapeutique</u></p> <p>Spasmolytique, anti-inflammatoire, analgésique, rubéfiant</p> <p><u>Voies d'utilisation</u></p> <p>Voie cutanée Voie respiratoire</p> <p><u>Toxicité</u> :</p> <p>Irritation cutanée, irritation oculaire, toux, Ingestion : Nausées, vomissements, bourdonnement des oreilles, convulsions (si doses élevées >150mg/kg) Allergie aux salicylés</p>

Sources : (40) (42)

5.2.4. Cétones

D'un point de vue chimique, les cétones sont des composés organiques dotés d'une fonction carbonyle.

5.2.4.1. Propriétés et toxicité

Les cétones sont d'excellents mucolytiques, ils permettent d'éliminer les mucosités à l'origine de l'encombrement bronchique lors d'affections respiratoires. Ils sont aussi lipolytiques, cette propriété est recherchée pour un effet « minceur ».

Les huiles essentielles à cétones sont à utiliser avec précaution car la majeure partie d'entre elles sont neurotoxiques. Si les cétones monocycliques comme la menthone ou la carvone ne le sont pas, en revanche, les cétones pluri-cycliques comme la thuyone, le sont fortement.

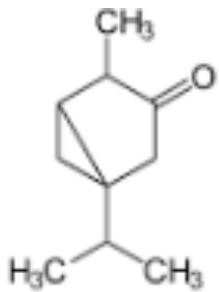
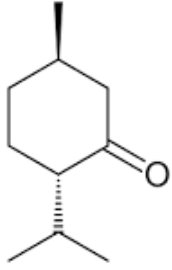
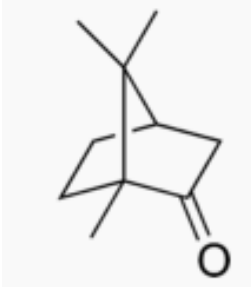
La voie orale présentant le risque toxique le plus élevée ne doit pas être utilisée pour cette classe chimique. En effet, les cétones sont très lipophiles et passent donc facilement la barrière hémato-encéphalique et exercent leur action lipolytique sur les gaines de myéline. En effet ces dernières sont constituées de 70% de lipides (sphingomyéline, galactosylcéramide).

On peut retrouver en cas d'ingestion des désorientations, des vertiges, une désinhibition ainsi que des crises convulsives pouvant aller jusqu'au coma. Enfin, les cétones peuvent, à doses élevées, faire office de psychotrope. Aussi, depuis 2007, certaines HE à cétones sont réservées à la vente en officine : HE à thuyone, HE à pinocamphone.

5.2.4.2. Quelques exemples

Ci-contre, (Tableau 10) figure trois exemples de cétones illustrant certaines de leurs caractéristiques.

Tableau 10 : exemples de cétones indiquant leurs origines végétales, leurs indications, leurs voies d'utilisation et leurs toxicités.

<p>α-Thuyone</p>  <p>Thuya : <i>Thuya occidentalis</i> Absinthe : <i>Artemisia absinthium</i> Sauge officinale : <i>Salvia officinalis</i></p>	<p><u>Thérapeutique</u> Anti-infectieux, mucolytique, lipolytique Chez l'animal : antidiabétique, anticholestérolémiant, antitumorale</p> <p><u>Voies d'utilisation</u> Voie cutanée, vaginale</p> <p><u>Toxicité</u> Neurotoxicité Contracturant musculaire</p>
<p>Menthone</p>  <p>Menthe poivrée : <i>mentha piperita</i></p>	<p><u>Thérapeutique</u> : Mucolytique, lipolytique, cholagogue, cholérétique, spasmolytique</p> <p><u>Voies d'utilisation</u> : Voie cutanée</p> <p><u>Toxicité</u> : Neurotoxique possible</p>
<p>Bornéone (camphre)</p>  <p>Sauge officinale : <i>Salvia officinalis</i> (8-50%) Romarin CT camphre : <i>Rosmarinus officinalis camphoriferum</i></p>	<p><u>Thérapeutique</u> Décontractant musculaire, antalgique, rubéfiant</p> <p><u>Voies d'utilisation</u> Voie cutanée</p> <p><u>Toxicité</u> Irritant cutané</p>
<p>Sources : (42) (43)</p>	

5.2.5. Phénols méthyl-éthers

Les Phénols méthyl-éthers ou Ethers méthyliques de phénol dérivent de la famille des phénols en terme de structure chimique.

5.2.5.1. Propriétés et toxicité

Les huiles essentielles à phénols méthyl-éthers présentent essentiellement des propriétés anti-inflammatoires et spasmolytiques.

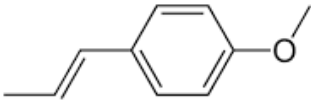
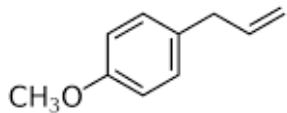
La délivrance d'HE à anéthol n'est autorisée que sur présentation d'une ordonnance médicale. Cette HE présente une neurotoxicité lorsqu'elle est utilisée à doses élevées, notamment pour la forme cis, beaucoup plus toxique que la forme trans. En conséquence, la forme cis-anéthol ne doit pas être proposée en pharmacie en raison de son caractère très toxique (44).

Du fait de la méthylation de la fonction phénolique, les phénols méthyl-éthers perdent leur caractère dermocaustique par rapport aux phénols, il convient tout de même de les diluer dans une huile végétale.

5.2.5.2. Quelques exemples

Ci-contre, (Tableau 11) figure trois exemples de phénols méthyl-éthers illustrant certaines de leurs caractéristiques.

Tableau 11 : exemples de phénols méthyl-éthers indiquant leurs origines végétales, leurs indications, leurs voies d'utilisation et leurs toxicités.

<p>Cis-anéthol</p>	<p>A éviter : neurotoxicité élevée</p>
<p>Trans-anéthol</p>  <p>Anis vert : <i>Pimpinella anisum</i> (95%) Anis étoilé : <i>Illicium verum</i> (70%)</p>	<p><u>Thérapeutique</u> Mucolytique, anti-inflammatoire, spasmolytique, anesthésique local</p> <p><u>Voies d'utilisation</u> Voie cutanée Voie orale</p> <p><u>Toxicité</u> Activité oestrogénique à très forte dose sans conséquence</p>
<p>Estragole</p>  <p>Basilic exotique : <i>Ocimum basilicum</i> (70-75%) Estragon : <i>Artemisia dracunculus</i> (75-80%)</p>	<p><u>Thérapeutique</u> Spasmolytique, antifongique, anti-inflammatoire, anti-histaminique</p> <p><u>Voies d'utilisation</u> Voie cutanée Voie orale</p> <p><u>Toxicité</u> Légère activité anticoagulante Dermocaustique</p>
<p>Sources : (32) (45) (46) (47)</p>	

5.2.6. Coumarines

Les coumarines sont présentes en très petites quantités dans les huiles essentielles tirées en grande partie des zestes d'agrumes. Les principaux composés organiques de la famille des coumarines utilisés en aromathérapie sont le bergaptène, le psoralène, la bergamottine et l'angélicine. Ces molécules sont des furocoumarines résultant de la fusion d'un hétérocycle furane avec la coumarine (48).

5.2.6.1. Propriétés et toxicité

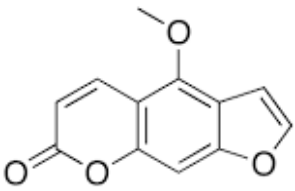
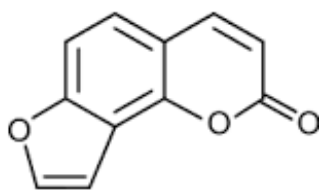
Les huiles essentielles à coumarines sont utilisées pour leurs actions anxiolytiques, sédatives et hypnotiques. Elles agissent par diminution de l'excitabilité au niveau central.

Les furocoumarines sont extrêmement photosensibilisantes, l'éviction solaire est la norme lors de l'utilisation de ces composés. Toutes les coumarines potentialisent l'effet des anticoagulants : AVK ou AOD. Les huiles essentielles à coumarines sont donc contre-indiquées chez les individus sous anticoagulants.

5.2.6.2. Quelques exemples

Ci-contre, (Tableau 12) figure trois exemples de coumarines illustrant certaines de leurs caractéristiques.

Tableau 12 : exemples de coumarines indiquant leurs origines végétales, leurs indications, leurs voies d'utilisation et leurs toxicités.

<p>Bergaptène</p>  <p>Bergamotte : <i>Citrus aurantium ssp bergamia</i></p> <p>Citron : <i>Citrus limonum</i></p> <p>Mandarine : <i>Citrus reticulata</i></p> <p>Angélique : <i>Angelica archangelica</i></p>	<p><u>Thérapeutique</u> Sédatif, anxiolytique, hypnotique En photochimiothérapie anti-psoriasis</p> <p><u>Voies d'utilisation</u> Voie respiratoire : inhalation ou diffusion atmosphérique Voie cutanée</p> <p><u>Toxicité</u> Phototoxicité Génotoxicité</p>
<p>Angélicine</p>  <p>Angélique : <i>Angelica archangelica</i></p>	<p><u>Thérapeutique :</u> Anxiolytique</p> <p><u>Voies d'utilisation :</u> Voie respiratoire Voie cutanée</p> <p><u>Toxicité :</u> Phototoxicité</p>
<p>Sources : (48) (49) (50)</p>	

6. Voies d'administration des huiles essentielles

Que ce soit pour obtenir l'effet thérapeutique souhaité ou pour éviter toute intoxication, savoir utiliser la bonne voie d'administration lors d'un usage d'huile essentielle est capital.

L'engouement de cette médecine alternative qualifiée de naturelle fait parfois oublier que les huiles essentielles possèdent, comme les médicaments, des effets indésirables pouvant être graves en cas de mauvaise utilisation.

A titre d'exemple, le centre antipoison de Lille constate une nette évolution d'intoxication liée au mésusage des huiles essentielles. Ainsi, 141 intoxications ont été recensées en 2015 contre 18 en 2000 (51).

Trois voies d'administration sont à distinguer (52):

- les voies internes (orales, rectales ou vaginales)
- la voie cutanée
- la voie respiratoire (diffusion atmosphérique, inhalation sèche ou humide)

Ainsi, il existe de nombreuses formes galéniques disponibles.

6.1. Les voies internes

6.1.1. La voie orale

La voie orale permet d'obtenir un effet systémique rapide. En effet, la biodisponibilité des huiles essentielles est importante car il n'y a pas de dégradation suite au passage hépatique.

Trois modes d'administration sont possibles (53) :

- sublingual pour un effet systémique rapide
- sur la langue si un effet sur les voies aériennes supérieures est recherché : les HE permettent l'ouverture des choanes permettant aux composés volatils d'agir directement sur les voies aériennes supérieures
- avec déglutition

La voie orale ne concerne que les adultes et les enfants âgés de plus de sept ans. En outre, cette voie est contre indiquée en cas d'ulcères gastroduodénaux, de reflux gastriques œsophagien et de gastrites.

Pour l'usage de cette voie, plusieurs supports sont possibles :

- sur comprimé neutre
- mélangé à du miel
- sur un morceau de sucre
- dilué dans une huile végétale
- sous forme de gélule (HE dilué dans l'oxyde de silicium - Aerosil®)
- sous forme de soluté alcoolique ou non alcoolique

Le moment le plus opportun pour l'administration par voie orale est avant le repas. Il est déconseillé de les prendre pendant les repas.

Cependant, la voie orale présente certains désavantages (53) :

- irritation de la muqueuse buccale, œsophagienne, gastro-intestinale. Ces effets indésirables peuvent être prévenus par l'utilisation d'HE en capsules ou en gélules gastro-résistantes
- goût gênant, risque de nausées et vomissements
- risque de toxicité accru dû à une biodisponibilité élevée et une absorption rapide
- risque d'interactions médicamenteuses

Pour les HE contenant des phénols (hépatotoxicité) et des cétones (neurotoxicité), la prudence est recommandée si la voie orale est utilisée.

6.1.2. La voie rectale

La voie rectale est une voie bien adaptée pour la population pédiatrique. Ce mode d'administration s'avère intéressant pour le traitement des affections broncho-pulmonaires. Le passage dans la veine cave inférieure est rapide pour ensuite cheminer vers les alvéoles pulmonaires. De plus, les suppositoires sont une bonne alternative à la voie orale si l'individu présente vomissements ou nausées. Aussi, cette voie permet d'utiliser les HE en cas d'intolérance gastrique (52).

La voie rectale est toutefois contre-indiquée en cas :

- de crise hémorroïdaire
- de rectocolites
- de maladie de Crohn

Il convient de rappeler que les HE ne doivent jamais être utilisées pures, condition valable aussi pour la voie rectale. L'application locale d'HE pure sur la marge anale est contre-indiquée.

Les HE irritantes, allergisantes ou rubéfiantes pour les muqueuses sont contre-indiquées par cette voie (tableau 13).

Tableau 13 : principales HE irritantes, allergisantes et rubéfiantes contre indiquées par voie rectale.

HE irritantes	HE allergisantes	HE rubéfiantes
Giroflier Origan compact Sariette des montagnes Thym à thymol Cannelle de Ceylan Lemongrass	Cannelle de Ceylan Laurier noble	Gaulthérie Pin sylvestre Romarin à Camphre

Les posologies des suppositoires aux HE (Tableau 14) sont à définir en fonction de l'âge du patient.

Tableau 14 : posologies des suppositoires aux HE.

DOSE D'HE PAR SUPPOSITOIRE				
Age du patient	Nourrisson (3 mois à 2 ans)	Enfant (2 à 8 ans)	Enfant (> 8 ans)	Adulte
Masse du suppositoire	1 g	2 g	2 g	3 g
Dose d'HE	40 mg (1 à 2 gouttes)	40 à 80 mg (1 à 4 gouttes)	80 à 120 mg (2 à 6 gouttes)	150 à 300 mg (4 à 10 gouttes)

6.1.3. La voie vaginale

Cette voie permet un traitement des affections gynécologiques par voie locale, en particulier pour traiter les mycoses vaginales. Les ovules aux huiles essentielles sont de même masse (1 à 2 g) que les suppositoires. La masse d'huile essentielle doit se situer entre 5 et 10% du poids totale de l'ovule. Comme expliqué pour les suppositoires, les HE irritantes, allergisantes ou rubéifiantes pour les muqueuses sont contre-indiquées par cette voie.

6.2. La voie cutanée

La voie cutanée est la voie classique utilisée en aromathérapie. On peut directement traiter des affections cutanées par voie locale. De plus, la liposolubilité des HE permet un passage rapide de la barrière cutanée par diffusion passive. On peut donc aisément obtenir une action systémique en évitant les effets néfastes liés à l'utilisation de la voie orale (52).

La dilution est toujours la règle, quelque soit la voie utilisée. Elle dépendra de l'action voulue et du caractère de toxicité cutanée de l'HE (54).

Par exemple, on utilisera une dilution de :

- 1% pour une action dermocosmétique
- 3% pour une action de réparation des tissus cutanés
- 5% pour une action sur le système nerveux
- 7% pour améliorer la circulation veineuse
- 10% pour une action sur les tissus musculaires ou pour une action articulaire
- 30% pour une action anti-infectieuse

Plusieurs applications quotidiennes sont possibles, que ce soit en friction ou en massage.

Toutefois, certaines précautions sont à prendre car de nombreuses HE, comme nous l'avons vu, sont dermocaustiques, irritantes, allergisantes et photosensibilisantes.

Concernant les HE allergisantes, il convient de faire un test sur le pli du coude avant toute application avec l'HE diluée de manière à détecter toute allergie possible par constatation visuelle de signes allergiques sur la zone testée. Lorsqu'une HE dermocaustique est utilisée,

comme par exemple les HE à phénols, il est impératif de réaliser une dilution d'au moins 10% et de se cantonner à une application très localisée.

Enfin, l'utilisation d'HE photosensibilisantes (comme en particulier les HE à coumarines) doivent imposer à son usager de ne pas s'exposer à la lumière et aux UV. Aussi il est souvent conseillé de réaliser la ou les applications le soir. Il faut néanmoins noter que des réactions photosensibilisantes sont possibles jusqu'à 48h après utilisation.

6.3. La voie respiratoire

L'utilisation de la voie respiratoire peut se faire par le biais de différents procédés : la diffusion atmosphérique, l'inhalation (sèche ou humide), ou encore en aérosol.

Cette voie permet de traiter les affections broncho-pulmonaires, assainir l'air ambiant ou encore obtenir un effet relaxant. Concernant ce dernier point, on comprend mieux aujourd'hui les effets des odeurs sur le psychisme puisqu'il est maintenant admis que le thalamus, l'amygdale et le cortex orbito-frontal sont des zones stimulées lors de la perception d'une odeur par notre appareil olfactif. Ainsi, l'information olfactive n'est jamais brute, elle se trouve associée à son contexte sensoriel et émotionnel globale (55).

La diffusion atmosphérique par diffuseur électrique est surtout utilisée pour créer un environnement olfactif agréable en vue de se substituer à des odeurs désagréables, ou bien de créer un cadre olfactif propice à la détente et la relaxation. Les diffuseurs électriques ne chauffant pas l'huile essentielle, les HE ne sont pas dégradées et conservent leurs vertus.

Toutefois, certaines HE, lorsqu'elles sont utilisées en diffusion atmosphérique, peuvent provoquer des maux de tête chez des personnes sensibles aux odeurs ou lorsque l'usage est prolongé. L'HE d'Ylang Ylang et de camomille romaine, avec leur odeur fleurie puissante en sont des exemples.

Dix minutes de diffusion par heure, au maximum 6 fois par jour ne doivent pas être dépassées. Enfin, les inhalations, sèches ou humides, permettent aux composés volatils de l'HE inhalée de rentrer en contact direct avec les muqueuses de la sphère ORL et broncho-pulmonaire : nez, sinus, gorge, poumons. L'inhalation humide consiste à verser 3 à 4 gouttes d'HE dans un bol d'eau chaude ou dans un inhalateur en plastique préalablement rempli d'eau chaude et d'en respirer les vapeurs.

Ce type d'inhalation est utilisée pour décongestionner les voies respiratoires, calmer un mal de tête ou de gorge, ou se relaxer. Ce procédé ne doit être utilisé au maximum que 2 fois par jour à raison de 5 à 10 minutes par séance.

L'inhalation sèche, plus pratique, consiste simplement à déposer une ou deux gouttes d'HE sur un mouchoir et de respirer plusieurs fois pendant la journée. Il faut faire attention à ne pas coller le nez au contact direct de l'huile essentielle. Cette méthode est utilisée en hiver pour les petites affections de la sphère ORL ou bien chez les personnes souhaitant obtenir un effet relaxant immédiat.

7. Critères de qualité

L'association française de normalisation (AFNOR) élabore des normes de qualité qui sont ensuite reprises au niveau international pour devenir des normes ISO (International Standardization Organisation). Les groupes de travail sont composés d'acteurs de la filière, dont des producteurs ou des importateurs. Ainsi, le groupe ISO TC/54 est le groupe de travail élaborant les normes correspondant aux standards de qualité des huiles essentielles.

Les critères définis par ce groupe de travail concernant à la fois les matières premières végétales, le produit fini et les conditions de conservations. On peut retrouver l'ensemble de ces normes dans un rapport de l'ANSM de 2008.

7.1. Matières premières végétales

7.1.1. Dénomination botanique

La norme ISO 4720 : 2018 est la dernière mise à jour de la nomenclature botanique des plantes utilisées pour la production d'huiles essentielles. En effet, pour déterminer de façon précise la matière première végétale d'une huile essentielle, le fabricant doit faire apparaître sur le contenant la dénomination botanique scientifique de la plante utilisée.

Pour identifier correctement une plante, les critères indispensables sont les suivants :

- le nom de la plante doit être exprimé par son nom latin défini par le genre suivi de l'espèce ainsi que l'abréviation du botaniste ayant, le premier, décrit la plante en question ;
- la sous-espèce ou variété peut aussi être citée, ce qui peut s'avérer intéressant car le profil chimique peut largement différer selon l'origine botanique ;
- la famille botanique de la plante.

Aussi, il est fréquent de voir apparaître la nature chimique du principe actif majeur ce qui correspond à son chémotype (Tableau 15).

Tableau 15 : exemples de dénominations botaniques avec le chémotype.

Nom courant	Famille	Genre	Espèce	Sous espèce	Chémotypes
Thym commun	Lamiaceae	Thymus	Vulgaris	Spp aestivus	Thymus vulgaris CT linalol
					Thymus vulgaris CT thymol
Serpolet	Lamiaceae	Thymus	Serpyllum		Thymus serpyllum CT carvacrol
					Thymus serpyllum CT thymol

7.1.2. Les labels

Le mode de culture (plante cultivée, plante sauvage, utilisation de pesticides, stade de végétation pour la récolte) ainsi que l'origine géographique influence grandement les aspects qualitatifs et quantitatifs des constituants chimiques produit par la plante.

Un certain nombre de labels ont été créés pour définir ces conditions de productions et de récolte:

- le **label HEBBD** (HE botaniquement et biochimiquement définie) : ce label précise l'espèce botanique, le chémotype ;
- le **label HECT** (HE ChémoTypée) : ce label précise les mêmes critères que le label HEBBD avec en plus l'origine géographique, le mode de culture et le stade de végétation ;
- le **label QBI** définit des huiles essentielles 100% pures et naturelles totales et non rectifiées (sans parabens et sans additifs), non testées sur des animaux, non fractionnées et sélectionnées selon 7 critères : botanique, écologique, géographique, humain, biochimique, physique et physique quantique ;
- le **label ECOCERT** certifie l'origine « agriculture biologique ». La culture biologique sans utilisation de pesticides ou d'engrais chimiques, d'origine « bio » est à privilégier. Cette culture permet d'éviter de retrouver toute trace de pesticides pouvant être présent dans le produit fini.

La création de ces labels est apparue comme une nécessité en regard de l'évolution croissante du marché des huiles essentielles. Ils viennent compléter le système qualité déjà mis en place au travers des normes ISO et AFNOR régissant les huiles essentielles et ce, dans une démarche de transparence pour *in fine* bénéficier d'une meilleure utilisation de ces produits.

7.1.3. Parties utilisées

Certaines plantes comme la Menthe poivrée (*Mentha piperita*) ou le romarin (*Rosmarinus officinalis*) sont distillées en plante entière. Dans ces cas là, la partie utilisée de la plante n'est pas précisée.

Dans les autres cas, l'organe utilisé de la plante dont est issue l'huile essentielle est une caractérisation supplémentaire et importante.

Cette notion est particulièrement intéressante pour les huiles essentielles d'orange amer (Tableau 16). En effet, l'HE d'orange amer provient du zeste, l'HE de petit grain provient de la feuille et l'HE de néroli provient de la fleur.

Tableau 16 : exemple de dénominations différentes des HE pour une même plante selon l'organe utilisé

Nom vernaculaire	Nom latin	Organe utilisé	Propriétés thérapeutiques
Orange amer	<i>Citrus aurantium var.amara</i>	Zeste : HE d'orange amer	Calmante Stimule l'appétit Digestive
Orange amer	<i>Citrus aurantium var.amara</i>	Fleur : HE de Néroli	Anxiolytique Neurotonique
Orange amer	<i>Citrus aurantium var.amara</i>	Feuille : HE de petit grain bigarade	Antispasmodique Antibactérienne Antidépresse

7.1.4. Contrôle des huiles essentielles

Dans le cadre de la détection de fraude, l'évaluation de la qualité d'une huile essentielle peut se faire selon deux techniques telles que la chromatographie en phase gazeuse couplée à une détection par spectrométrie de masse ou bien par analyse isotopique.

Enfin, des outils techniques sont utilisés à la recherche et au dosage de molécules réputées allergènes.

En routine et selon les référentiels classiques (AFNOR, ISO, Pharmacopée européenne), l'évaluation de la qualité des huiles essentielles est réalisée par la mesure d'un certain nombre d'indices et par des analyses chromatographiques simples :

- indices chimiques : indice d'acide, d'esters ...
- indices physiques : indice de réfraction, densité relative, angle de rotation optique, miscibilité dans l'éthanol
- analyses chromatographiques : chromatographie sur couche mince, chromatographie liquide haute performance (surtout utilisée pour les furocoumarines) et la chromatographie en phase gazeuse

L'analyse par chromatographie permet de déterminer le profil biochimique d'une huile essentielle et d'obtenir une estimation de la teneur des différents composants de l'échantillon.

7.2. Conditions de stockage et de conservation

La conservation des huiles essentielles implique des conditions particulières au risque de voir apparaître un certain nombre de réactions chimiques de dégradations : trans-esterification, hydrolyse, photo-isomérisation, peroxydation etc...

Pour éviter ces dégradations, les contenants doivent être en acier inoxydable ou en verre teinté. Le vide d'air laissé après remplissage du flacon est remplacé par de l'azote ou par un autre gaz inerte. Enfin le stockage doit se faire à l'abri de la lumière et de la chaleur

2^e Partie - L'obésité : risques et prise en charge

Dans le contexte contemporain de mondialisation culturelle, notamment américaine, notre régime alimentaire s'est progressivement transformé. Cette transformation a été marquée par l'avènement d'un apport calorique toujours plus important, de produits riches en graisses, en sucres et en sels, une consommation excessive en produits transformés et en plats cuisinés ainsi qu'une prise des repas hors de chez soi de plus en plus fréquente.

C'est essentiellement le progrès technologique de l'agro-industrie qui a favorisé la vente de produits souvent bon marché et qui apportent une satisfaction rapide, facile et conduisant à l'addiction. Aussi, les progrès réalisés dans le domaine de l'alimentation concernant la transformation, la préparation et la conservation permettent de cuisiner plus rapidement et à moindre coût des produits à mauvaise valeur nutritionnelle (plats cuisinés surgelés, snacks).

De plus, l'offre alimentaire actuelle s'explique en partie par les mutations de la demande, à laquelle les industriels ont su particulièrement bien s'adapter, voire qu'ils ont contribué à créer. Cette création de l'offre par les industrielles de l'agroalimentaires n'est toutefois pas sans risque pour le consommateur en contribuant à l'avènement du phénomène « d'abondance alimentaire ». La principale conséquence a été l'augmentation considérable de l'obésité et du surpoids, des pathologies qui constituent des marqueurs des inégalités sociales au sein de la société. Le nombre de personnes en surpoids et obèses, toute tranche d'âge confondue, est passé de 32% en 1981 à 47% en 2009.

La prévention et les recommandations nutritionnelles ont constitué la pierre angulaire de l'action publique en matière de lutte contre l'obésité. Toutefois, cette solution seule n'est pas optimale, notamment concernant sa moindre efficacité sur les enfants, population particulièrement touchée par le surpoids.

Or, les conséquences de l'obésité sont multiples, comme le montre la diversité des comorbidités associées, entraînant une hausse des dépenses de santé.

Dès lors, l'Etat a mis en place un ensemble de mesures à partir des années 2000 pour lutter efficacement contre l'obésité. Cette priorité des pouvoirs publics donnée à la lutte contre le surpoids s'inscrit dans une démarche plus globale portée par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) qui qualifiait dès 1997 de pandémie la hausse mondiale de la prévalence de l'obésité. En France plus particulièrement, une saisine ministérielle du Haut Conseil de la Santé Publique (HCSP) en 1999 souligne le rôle potentiel des modifications de l'environnement alimentaire dans les changements d'habitudes nutritionnelles. Le rapport publié à l'issue cette saisine souligne l'importance des déterminants environnementaux des comportements et de l'accessibilité alimentaire inédite. Le premier Plan National Nutrition Santé est ainsi déclenché en 2000.

1. Définitions (56) (57) (58) (59)

Selon l’OMS, le surpoids et l’obésité sont définis comme « une accumulation anormale ou excessive de graisse qui présente un risque pour la santé ».

Cependant, il convient de compléter cette définition qualitative d’un indice qui permette de quantifier l’obésité. Selon les stades de croissance de l’individu, la quantification de l’obésité n’est pas la même. On divise classiquement la population selon différents groupes d’âge distincts, correspondant à des changements physiologiques particuliers relatifs à la croissance notamment. Ainsi, différentes mesures de la masse corporelle ont été définies et calculées selon des tranches particulières d’âge et de sexe.

L’indice de masse corporelle (IMC) est un indice communément utilisé pour évaluer le surpoids et l’obésité chez la femme et l’homme.

Il est calculé en réalisant le rapport entre le poids et la taille au carré de l’individu $kg/(cm)^2$. Cet indice doit cependant être considéré comme une indication approximative et non un critère absolu d’état pondéral de l’individu car il ne correspond pas nécessairement au même pourcentage de masse grasseuse selon les individus. De plus, son calcul n’est pas généralisable à l’enfant :

- enfants entre 0 et 5 ans : concernant cette tranche d’âge, les normes de croissance de l’enfant comprennent de nombreux indicateurs dont le rapport poids-pour-taille-couchée, poids-pour-taille-debout, poids pour l’âge, IMC pour l’âge ainsi que la vélocité de la croissance pondérale standard. L’évaluation de la surcharge pondérale chez les enfants de ce groupe d’âge s’évalue au regard de l’appréciation des différents ratios cités précédemment. Cependant, leurs calculs restent difficiles à effectuer et leurs résultats particulièrement variables d’un enfant à un autre.
- pour les 5-19 ans : les données standardisées sur la croissance des enfants/adolescents sont issues de la collecte et de la reconstruction de données statistiques de référence du National Center for Health Statistics (NCHS)/OMS. Les normes de croissance pour les enfants et adolescents entre 5 et 19 ans comprennent 3 indices quantitatifs d’évaluation de la croissance standard (chacun établi selon une distinction préalable par sexe) : IMC pour l’âge, taille pour l’âge, poids pour l’âge. Ci-dessous est représenté le tableau récapitulatif de la description quantitative du surpoids chez les 15-19 ans (Tableau 17).

Tableau 17 : corrélation entre IMC et statut pondéral chez les 15-19 ans

Corrélation entre IMC et statut pondéral	
Statut pondéral	Ecart par rapport à l'IMC moyen
Maigreur	< - 2 x écart type
Corpulence normale	< - 1 x écart type
Surpoids	> + 1 x écart type
Obésité	> + 2 x écart type

- pour les adultes (>19 ans) : Concernant les adultes, l'indice le plus communément utilisé est l'indice de masse corporelle. Il existe là encore un certain nombre de catégories, définies par des intervalles de valeurs, qui permettent de désigner des statuts : maigreur, poids normal, surpoids, obésité, obésité sévère (Tableau 18).

Tableau 18 : corrélation entre le statut pondéral et la valeur de l'IMC chez les individus de plus de 19 ans

Corrélation entre IMC et statut pondéral	
Statut pondéral	Intervalle d'appartenance de l'IMC (kg/cm^2)
Maigreur	IMC < 18,5
Corpulence normale	IMC \in [18,5 ; 25]
Surpoids	IMC \in [25 ; 30]
Obésité	IMC > 30

Les bornes inférieure et supérieure de chaque intervalle délimitant un statut ont changé au cours du temps. À titre d'exemple, en 1997, la frontière entre poids normal et surpoids était égale à 27,6 pour les hommes et 27,3 pour les femmes.

À la lumière de certains arguments (comme l'augmentation de la prévalence du diabète à l'échelle internationale), la *National Obesity Taskforce* a descendu ce seuil à 25 (homme comme femme). De ce fait, 35 millions d'américains supplémentaires ont été considérés en surpoids. En effet, dans une distribution gaussienne (comme est modélisée la distribution du poids des individus au sein de la population), modifier les valeurs des intervalles d'exclusion a des conséquences considérables dans la quantité d'observations statistiques que l'on prend en compte ou que l'on exclue.

L'indice de masse corporelle n'est pas adapté à la qualification de l'obésité car il ne prend pas en compte les spécificités physiques individuelles. Il constitue toutefois un bon outil pour la recherche statistique en ce sens qu'il peut se collecter de façon déclarative car chacun connaît sa taille et son poids et qu'il est facile à calculer.

Le tour de taille peut constituer un bon indice complémentaire à l'IMC.

2. Epidémiologie (59) (60)

Une épidémiologie complète de l'obésité en France peut être dressée au travers des résultats de l'ESTEBAN et permet d'identifier une augmentation de la prévalence de l'obésité depuis la décennie 1980.

L'acronyme ESTEBAN désigne l'Étude de Santé sur l'Environnement, la Biosurveillance, l'Activité physique et la Nutrition. C'est une étude nationale menée en France métropolitaine auprès d'adultes de 18 à 74 ans et d'enfants de 6 à 17 ans, qui porte sur plusieurs aspects de la santé : l'exposition à certaines substances de l'environnement, l'alimentation, l'activité physique et des maladies chroniques (comme le diabète ou les maladies respiratoires). Cette étude a pour but de développer une vision globale de la santé en s'appuyant sur 5 déterminants majeurs de la santé que sont l'environnement, l'alimentation, la nutrition, l'activité physique et les maladies chroniques.

Puisque les effets des différents facteurs inclus dans ces déterminants sont à considérer sur le moyen et long terme, ESTEBAN a été systématisée et construite pour être répétée, afin de recueillir, au cours de ses mises en œuvre successives, des données complètes.

Loin d'être un problème de santé publique uniquement national ou même circonscrit aux pays développés, l'obésité s'inscrit comme une des priorités mises à l'agenda international. En 2014, l'OMS comptabilisait 1,9 milliards d'adultes en surcharge pondérale dans le monde dont plus de 600 millions d'obèses, soit 31,6% du nombre total d'adultes en surpoids. Ainsi, la prévalence de l'obésité a doublé depuis 1980, amenant l'OMS à la qualifier d'« épidémie mondiale ». De fait, la mobilisation médicale est croissante ces dernières années, comme l'interpellation de la sphère politique. Par ailleurs, en 2014 la morbi-mortalité de l'obésité et du surpoids s'est encore accrue élevant le bilan à 2,8 millions de morts dans le monde. En effet, si on ne meurt pas de l'obésité, les pathologies associées, elles, constituent un risque pour la vie des personnes.

La France ne fait pas figure d'exception en ce qui concerne cette épidémie : 6,5 millions de personnes sont considérées comme obèses (soit 14,5% de la population adulte). La proportion des personnes obèses est passée de 8.5% à 15% entre 1997 et 2016, ce qui est inférieur au taux d'obésité moyen des pays de l'OCDE (19,5% en 2016). L'augmentation de la prévalence est observée dans toutes les tranches d'âge de la population. Cependant, celle-ci semble plus importante chez les femmes (15,1%) que chez les hommes (13,9%).

Depuis 1980, la corpulence des femmes et des hommes a fortement augmenté, et particulièrement à partir des années 1990 touchant aussi bien les enfants que les retraités. Si l'on remarque une augmentation de la prévalence de l'obésité en France depuis la décennie 1980, il convient de pondérer cette évolution en fonction des groupes sociaux et des zones géographiques.

On remarque ainsi que les disparités entre les territoires se renforcent. L'augmentation de la prévalence de l'obésité en France s'est produite de manière non-uniforme sur les plans géographique et socioéconomique.

En effet, la distribution de l'obésité en France est superposable aux inégalités sociales, environnementales et géographiques que l'on observe à l'échelle nationale.

Le Nord et l'Est se distinguent de l'Île-de-France et de la zone méditerranéenne sur de nombreux plans et notamment en ce qui concerne la prévalence de l'obésité. L'obésité s'est donc accrue

sur tout le territoire mais reste inégalement répartie. De même, les différences entre les catégories socioprofessionnelles se sont accrues et l'obésité en est un marqueur essentiel. Depuis 1992, on observe une augmentation de la prévalence de l'obésité beaucoup plus forte chez les ouvriers et les agriculteurs que chez les cadres et les professions intellectuelles supérieures. Cela permet de considérer l'obésité non pas seulement du point de vue médical en tant que pathologie mais du point de vue des sciences sociales.

La dimension sociologique de l'obésité et de la nutrition constitue un axe fondamental de la réflexion sur ce problème de santé publique en ce sens qu'elle permet de mettre en lumière des déterminants multiples de l'obésité et de comprendre les liens qui les unissent. Cependant, la corrélation entre obésité et milieu socio-professionnel n'est pas uniforme selon le sexe : la prévalence de l'obésité est supérieure chez les femmes les plus pauvres en regard des hommes issus de cette même catégorie sociale. Cette caractéristique coïncide avec une certaine représentation culturelle et sociale de la corpulence en France qui dépend du sexe de l'individu. Ainsi les représentations et les normes concernant la corpulence comme les pratiques ont évolué au cours du temps. L'apparence du corps ainsi que les standards esthétiques et médicaux qui y sont associés épousent une histoire des cultures, des mœurs et des normes esthétiques définies de manière différente pour chaque sexe.

En effet, les standards médicaux ont évolué au cours du temps au point de considérer en surpoids des personnes qui ne l'auraient pas été auparavant.

Les standards esthétiques ont aussi évolué conduisant à une stigmatisation de la personne en surpoids et à des mutations du débat contemporain sur l'obésité notamment concernant la reconnaissance de l'obésité comme un problème de santé publique et la nécessité de conduire une politique de prévention contre cette pathologie.

De plus, la corpulence augmente de plus en plus vite en France, traduisant un phénomène national dynamique de prise de poids générale et de fait une mutation des normes pondérales.

L'étude ESTEBAN a dressé un état des lieux de la corpulence chez les adultes de 18 à 74 ans en 2015 :

- 54% des hommes et 44% des femmes sont en surcharge pondérale, cette prévalence augmente avec l'âge ;
- la prévalence de l'obésité est estimée à 17%, sans distinction entre hommes et femmes ;
- la prévalence de la surcharge pondérale reste supérieure chez les personnes les moins diplômées.

L'étude ESTEBAN a dressé un état des lieux de la corpulence chez les 6-17 ans en 2015 :

- la prévalence de la surcharge pondérale est estimée à 17% pour cette classe d'âge, dont 4% d'obèses ;
- la prévalence de la maigreur est estimée à 13% globalement et atteint 19% chez les filles de 11-14 ans. Les troubles de l'alimentation, l'anorexie et la boulimie touchent de plus en plus les jeunes filles ;
- la comparaison des données entre ENNS-2006 et Esteban-2015 indique que la prévalence de la surcharge pondérale des enfants reste stable. Dans le même temps, la prévalence de la maigreur a significativement augmenté passant de 8% à 13%, cette augmentation touchant principalement les filles de 11-14 ans ;
- la prévalence de la surcharge pondérale reste supérieure chez les enfants dont les personnes de référence du ménage sont les moins diplômées.

Les résultats du chapitre corpulence de l'Esteban 2014-2016 publiés par Santé Publique France montrent une stabilisation du surpoids et de l'obésité chez l'enfant et l'adulte. De fait, malgré sa stabilisation sur 10 ans, la prévalence de la surcharge pondérale reste importante, ce qui requiert des politiques publiques ambitieuses pour en inverser la tendance et réduire ses effets sur la santé. Parallèlement à l'accroissement de la prévalence de l'obésité en France, de plus en plus de personnes déclarent suivre un régime amaigrissant. Cependant, ces personnes ne sont pas les plus touchées par l'obésité mais plutôt par des problèmes de surpoids. De plus, les femmes suivent toujours plus de régimes amaigrissants que les hommes, montrant une pression sociale de la minceur féminine importante.

Enfin, l'étude épidémiologique des individus obèses doit être complétée par des données relatives à la chirurgie bariatrique. La chirurgie constitue bien une aide à la perte de poids mais doit être accompagnée d'un comportement alimentaire responsable et d'une éducation thérapeutique du patient par une équipe pluridisciplinaire (composée notamment de nutritionnistes) pré- et post-opératoire comme le recommande la HAS. Le suivi à long terme est indispensable en ce qui concerne la récurrence de la prise de poids. En 2018, le nombre de chirurgie bariatrique était d'environ 60.000.

3. Facteurs de risques et facteurs de prédisposition (57)

Les facteurs de risques et les facteurs de prédisposition représentent des éléments qui influencent le développement et l'entretien de l'obésité chez un individu. Plus un individu présente de facteurs, plus le risque augmente.

Les principaux facteurs à prendre en compte sont :

- le niveau socioéconomique : il existe une corrélation entre le faible niveau socioéconomique (prévalence de l'obésité supérieure en zone d'éducation prioritaire (ZEP) qu'en non-ZEP), le comportement alimentaire (consommation de produits de mauvaise qualité, à haute densité énergétique), et l'excès de poids. Ceci est particulièrement remarquable chez les jeunes enfants ;
- le sexe et l'âge : la tendance à l'obésité est plus forte chez les filles que chez les garçons scolarisés en école maternelle. Cependant, avec l'âge cette différence entre les sexes semble se réduire ;
- les habitudes alimentaires : la déstructuration du rythme des repas et le grignotage sont des facteurs prépondérants de l'obésité, surtout chez les enfants car il favorise l'augmentation de la prise énergétique totale ;
- l'activité physique et la sédentarité : le manque d'activité physique contribue au surpoids. Si certains envisagent la sédentarité comme une cause du surpoids, d'autres l'identifient plutôt comme une conséquence de ce dernier ;
- l'origine géographique : l'obésité infantile tend à être plus marquée chez les enfants d'origine non européenne ;
- la prédictibilité du statut pondéral : il existe une corrélation forte entre le statut pondéral de l'enfant de 6 ans et celui de l'adolescence. Les enfants obèses à 6 ans ont 57,5% de risque de le rester à l'adolescence.

La HAS, dans ses recommandations de bonnes pratiques, signale 5 facteurs de prédisposition (61) laissant présager une éventuelle obésité d'origine épigénétique :

- surpoids maternel en début de grossesse
- tabagisme maternel

- diabète maternel (type 1 ou type 2)
- prise de poids excessive pendant la grossesse
- excès ou défaut de croissance fœtale (macrosomie/hypotrophie)

4. Comorbidités

Selon la HAS, les comorbidités et les complications du surpoids et de l'obésité touchent tant la dimension physique que psychique (62). La majeure partie de ces comorbidités sont réversibles en cas de perte de poids. Le risque de développer une maladie associée à l'obésité est proportionnel à la mesure de l'IMC et/ou du tour de taille.

Les principales pathologies associées (certaines seront développées ci-après) dont le risque augmente chez le sujet obèse sont les cancers, les maladies cardiovasculaires, les complications cutanées, ostéo-articulaires et veineuses, la dépression, le diabète de type II, des troubles de la fécondité ou encore des maladies respiratoires (63).

4.1. Cancers

En 2016, une méta-analyse menée par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) a mis en évidence le risque relatif de développer un cancer pour une personne en surpoids ou obèse par rapport à une personne avec un IMC normal (64). Le risque relatif augmente avec l'IMC (Tableau 19).

Tableau 19 : corrélation entre le surpoids et l'obésité et le risque de développement d'un cancer

Type de cancer	Risque de développement d'un cancer : coefficient multiplicateur
Cancer de l'endomètre de type 1	7,1
Cancer de l'œsophage	4,8
Cancer du cardia gastrique	1,8
Cancer du foie	1,8
Cancer du rein	1,8
Cancer du pancréas	1,5
Myélome multiple	1,5
Méningiome	1,5
Cancer du rectum	1,3
Cancer de la vésicule biliaire	1,3
Cancer du sein	1,1
Cancer des ovaires	1,1
Cancer de la thyroïde	1,1

D'un point de vue physiopathologique, un certain nombre de mécanismes moléculaires et cellulaires altérés, ont été mis en évidence au cours de la carcinogénèse et sont imputables à l'obésité.

Les anomalies métaboliques et endocriniennes sont importantes chez le sujet obèse, notamment des anomalies du métabolisme des hormones sexuelles, de la signalisation de l'insuline et de l'IGF (*insulin-like growth factor 1*), des voies inflammatoires et des adipokines (64) (65).

4.2. Maladies cardio-vasculaires

L'hypertension artérielle (HTA) représente la complication la plus fréquente chez le sujet obèse, elle-même à la racine d'autres complications (66).

Chez les obèses, 30 à 40% sont hypertendus, surtout chez les plus de 45 ans avec une obésité abdominale. La pression artérielle est proportionnelle à l'IMC.

D'un point de vue physiopathologique, de nombreux mécanismes expliquent cette association entre l'obésité et HTA (67). Cela peut être dû à une sur-activation du système nerveux sympathique en particulier chez le sujet avec un excès de tissu adipeux viscéral, une augmentation de la rétention hydrosodée au niveau rénal, une augmentation des taux de leptine favorisant une augmentation de pression artérielle, une hyperadrénergisme chez l'insulino-résistant favorisant une réduction de la vasodilatation ou encore une activation du système rénine/ angiotensine/ aldostérone.

Aussi, on retrouve une augmentation du risque de développer une insuffisance cardiaque congestive, une maladie coronarienne ainsi que des troubles du rythme (fibrillation auriculaire).

4.3. Complications dermatologiques

Un grand nombre de pathologies dermatologiques sont favorisées par le surpoids et l'obésité (68). Chez le sujet obèse, une partie de la masse graisseuse se localise au niveau hypodermique. Cet excès de graisse entraîne des modifications physiologiques au niveau dermatologique et entraîne ainsi des dermatoses bien particulières.

Parmi les plus courantes, on retrouve (68):

- *l'achantosis nigricans* : il s'agit d'une hyperpigmentation laissant apparaître des zones brunâtres, associée à un épaissement des grands plis. Le calcipotriol en traitement local permet parfois de faire disparaître ces lésions ;
- *l'acné et l'hypertrichose* : on retrouve chez le sujet obèse une augmentation des taux d'androgènes ayant pour conséquence le développement de ces deux pathologies ;
- *vergetures* : les propriétés mécaniques de la peau se trouvent modifiées en raison de l'excès de masse adipeuse. L'épiderme et le derme se trouvent sous tension laissant apparaître des vergetures ;
- *l'hyperhydrose* : la couche adipeuse en excès au niveau sous cutané modifie la thermorégulation. Il en résulte une transpiration excessive ;
- *les intertrigos* : la macération des plis entraîne une augmentation du risque de développer des mycoses cutanées ;
- *hyperkératose plantaire* : le surpoids entraîne par effet mécanique une hyperkératose au niveau des pieds. Cela peut aussi être favorisé si les chaussures sont mal adaptées.

4.4. Complications ostéo-articulaires

Les retentissements de l'obésité sur l'appareil locomoteur sont essentiellement dus à l'augmentation de l'effet de pression sur les articulations (69) (70). Les articulations porteuses sont les plus touchées. On retrouve donc des pathologies rhumatismales touchant pour la grande majorité des cas l'articulation du genou, ainsi la gonarthrose est retrouvée dans 58% des cas. On retrouve aussi des rachialgies dans 10% des cas. Dans une moindre mesure, les articulations de l'épaule, de la hanche et de la cheville peuvent aussi être affectées.

Il résulte de ces troubles ostéo-articulaires une sédentarité accrue : un environnement obésogène se construit autour de l'individu.

4.5. Complications veineuses

L'excès de masse adipeuse défavorise le retour veineux. La stase veineuse est à l'origine de nombreuses complications chez le sujet obèse (66).

On retrouve principalement des insuffisances veineuses chroniques avec un risque d'ulcère associé, des œdèmes chroniques ou encore des phlébites associées à un risque d'embolie.

Des complications dermatologiques sont souvent associées comme l'eczéma, la dermite ou encore l'érysipèle.

4.6. Diabète de type 2

L'obésité est un terrain favorable au développement du diabète de type 2. On observe que 75% des patients avec un diabète de type 2 sont obèses (66).

Un individu masculin obèse aura 10 fois plus de risque de développer un diabète de type 2 qu'un individu non obèse. Chez la femme, ce risque est multiplié par 8. Le diabète est à l'origine de nombreuses complications, il y a des risques de rétinopathie diabétique, de néphropathie, de coronaropathie, de neuropathie.

4.7. Troubles de la fécondité

On retrouve chez les sujets obèses une diminution de la quantité des spermatozoïdes et de la fréquence des ovulations, une augmentation des dysfonctionnements érectiles, des avortements spontanés, des complications maternelles et fœtales mais aussi une diminution de la réponse aux traitements pour restaurer la fertilité. Chez la femme, le syndrome des ovaires polykystiques est la première cause d'infertilité. Il est associé à l'insulinorésistance, fréquente chez les femmes obèses. Chez l'homme, l'obésité est associée à une augmentation de la production d'œstradiol provoquant un déséquilibre androgènes/ œstradiol pouvant amener à l'oligospermie et à la dysfonction érectile (71).

4.8. Stéatose hépatique

La stéatose hépatique se caractérise par un excès de graisse dans le foie sans lien avec une consommation excessive d'alcool. C'est pourquoi on nomme aussi cette affection « la maladie du foie gras non alcoolique ». Maladie multifactorielle, la stéatose hépatique est essentiellement due à une accumulation d'acides gras à cause d'un apport excessif de graisse, ainsi que leur faible oxydation (Fig.14).

Cette pathologie est la première cause d'hépatopathie dans les pays occidentaux. Moins de 15% des sujets avec une obésité morbide présentent une biopsie hépatique normale.

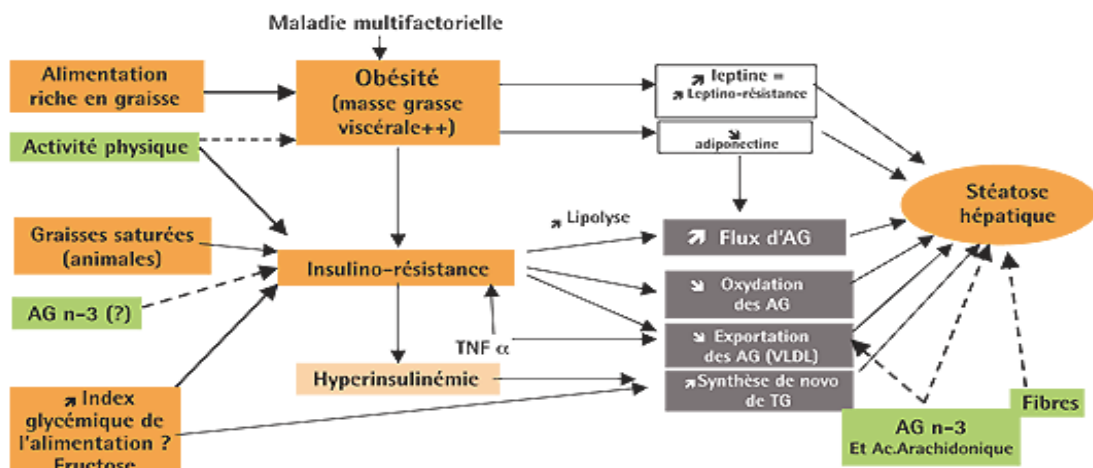


Figure 14 : causes de la stéatose hépatique (72)

Il y a des risques de complications si aucune mesure n'est prise. La surcharge en triglycérides dans le foie continue de croître et le foie devient le siège d'une inflammation caractéristique de l'hépatite. L'hépatite peut évoluer en l'absence de traitement vers une fibrose, une cirrhose puis un cancer du foie.

4.9. Maladies respiratoires

Parmi les pathologies respiratoires liées à l'obésité, l'apnée du sommeil est la plus fréquente. On estime qu'environ 25% des personnes obèses font ou ont fait des apnées du sommeil. Le syndrome d'apnée du sommeil (SAS) se caractérise par des blocages respiratoires allant de 5 à 10 secondes et ce de façon répétée pendant le sommeil. Outre le fait d'altérer la qualité du sommeil et donc des répercussions sur le tonus, le SAS peut être responsable de pathologies cardiorespiratoires plus graves.

5. Rôle du pharmacien

Le pharmacien, professionnel de santé et acteur de santé publique, a un rôle important à jouer dans la prévention et la prise en charge de l'obésité. Il a un rôle de conseil et d'accompagnement autour des deux grands axes à l'origine de l'obésité : l'alimentation et la sédentarité.

Le repérage et l'orientation des patients obèses ou en surpoids constituent aussi un axe de prévention. Il a aussi un rôle quant à l'éducation thérapeutique des patients obèses pour lesquels les comorbidités font l'objet de prescription médicamenteuse.

La confiance dont jouit le pharmacien d'officine lui permet de rappeler que la décision de perdre du poids n'est pas toujours une décision aisée. Il convient au pharmacien d'informer que cette démarche doit s'intégrer dans une prise en charge médicale globale et personnalisée de façon à modifier profondément et durablement les habitudes comportementales chez le sujet obèse.

Il participera à informer le grand public sur la viabilité des régimes « miracles » largement répandus dans la presse, sur internet ou à la télévision. Ses conseils vis-à-vis des compléments alimentaires destinés à faire perdre du poids doivent être éclairés en rappelant que les règles hygiéno-diététiques sont d'abord à envisager. Il doit recueillir auprès de ses patients tout effet indésirable constaté pouvant être mis en relation direct avec le médicament « minceur » (73).

Le Plan National Nutrition Santé abrégé PNNS, incite les pharmaciens d'officine à diffuser des campagnes d'informations et à mettre à disposition du public des outils pouvant aider le patient dans sa démarche. A cette fin, le Cespharm propose un guide destiné aux pharmaciens d'officine et remis aux personnes intéressées.

Dans la limite de ses connaissances le pharmacien peut conseiller, en parallèle des règles hygiéno-diététiques, tout produit pharmaceutique lui paraissant adapté au profil de chaque individu.

6. Physiopathologie

Il va de soi que l'augmentation de la masse adipeuse chez un individu est étroitement corrélée à l'excès alimentaire et à la sur-sédentarité. On peut traduire cela par un déséquilibre énergétique avec des apports qui sont supérieurs aux dépenses.

Ces deux paramètres constituent un terrain favorable au développement de l'obésité, maladie dont les mécanismes physiopathologiques impliqués sont nombreux et plus ou moins enchevêtrés les uns dans les autres.

Etant à l'origine de nombreuses comorbidités et de surcroît associés à une élévation du taux de mortalité, les mécanismes physiopathologiques de l'obésité sont très étudiés, et permettent d'envisager de nouvelles thérapies.

Lorsqu'on parle d'obésité, la notion de balance énergétique rentre en jeu. D'un côté de la balance il y a les apports et de l'autre, les dépenses. La nourriture constitue l'unique source d'apport. Les dépenses sont essentiellement représentées par le métabolisme (environ 70% des dépenses) de base utile au bon fonctionnement de l'ensemble des organes, par les dépenses liées à l'activité physique (environ 10 à 20%) et par la thermogénèse qui constitue la part des dépenses restantes.

Lorsque la balance est à l'équilibre, le poids reste stable, le bilan est dit équilibré (Fig. 15).

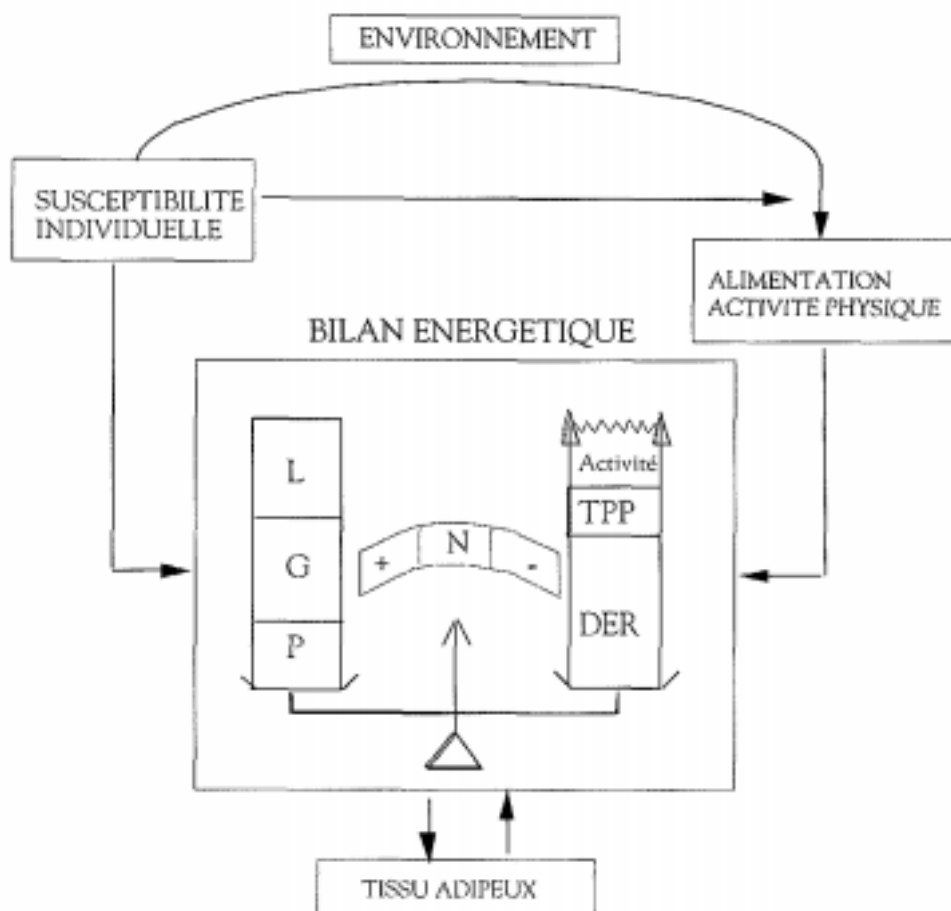


Figure 15 : régulation du bilan énergétique. L : lipides, G : glucides, P : protéines, DER : dépenses énergétiques au repos, TPP : thermogénèse post-prandiale (74).

Lorsque la balance penche en faveur des apports, le poids augmente. L'excès d'énergie est stocké dans le tissu adipeux sous forme de triglycérides. L'augmentation de la masse grasse peut être considérable, impliquant en premier lieu une augmentation de la taille (hypertrophie) puis une augmentation du nombre d'adipocytes (hyperplasie).

L'obésité est une maladie avec un développement phasique. Lors de la première phase appelée phase dynamique, le bilan énergétique est nécessairement positif. La prise de poids sera proportionnelle à l'excès énergétique. Cet excès se matérialise par une modification de la quantité et de la qualité des aliments ainsi que par une augmentation de la sédentarité.

Vient ensuite la phase de stabilisation ou phase d'état. En effet un nouvel équilibre entre les apports et les dépenses se constitue avec un poste des dépenses augmenté. Chez un individu obèse, les trois postes de dépenses énoncés précédemment sont régulés à la hausse. Certes, lors de la phase dynamique on observe une augmentation de la masse grasse, constituée du tissu adipeux, mais aussi de la masse maigre, constituée des os, des muscles, de la peau et des organes, qui est un poste de dépense important puisque son fonctionnement nécessite d'augmenter les dépenses énergétiques du métabolisme de base.

La thermogénèse post-prandiale est un poste de dépense qui se trouve également augmenté en raison de l'hyperphagie éventuelle du sujet obèse.

Enfin les dépenses énergétiques liées à l'activité physique sont aussi augmentées avec l'augmentation de la masse corporelle ce qui peut éventuellement compenser une partie de l'inactivité physique, retrouvée de manière fréquente chez les sujets obèses (75).

L'hypertrophie et l'hyperplasie du tissu adipeux résultant d'un excès de stockage des graisses provoquent un état inflammatoire de ce tissu qui *in fine* se fibrose. Cet état pathologique du tissu adipeux provoque une dérégulation de sa capacité de sécrétion d'hormones notamment aboutissant à de nombreuses complications.

7. Le traitement de l'obésité

Les traitements disponibles utilisés dans le cadre de la prise en charge de l'obésité sont adaptés au profil de chacun. En effet, le corps médical est en mesure d'évaluer le traitement le mieux adapté en prenant en compte notamment le stade de la maladie, les pathologies associées et l'âge de l'individu. Ainsi, chaque traitement est individualisé.

7.1. Le bilan initial

Le bilan initial d'un patient obèse ou en surpoids s'articule autour d'un examen clinique et d'un interrogatoire réalisés par un médecin. Cette première consultation est cruciale car elle permettra d'établir des objectifs adaptés et ainsi de proposer un traitement individualisé.

L'examen débute par le calcul de l'IMC et par la mesure du tour de taille ce qui permet d'objectiver l'obésité abdominale, elle même associée au développement des complications métaboliques et cardiovasculaires. Venant compléter ces mesures, le praticien interroge le patient sur ses habitudes de vie. Ainsi, on recherche les facteurs favorisant la prise de poids, on retrace l'histoire pondérale, on évalue l'activité physique et l'activité sédentaire, on étudie les habitudes et les apports alimentaires. L'éventuelle prise de médicament en lien avec la prise de poids est aussi évaluée. Enfin, les risques potentiels liés à l'excès de poids sont pris en compte : risques somatiques, psychologiques et sociaux.

Pour finir, l'interrogatoire met l'accent sur la perception de l'excès de poids du patient et sur la motivation au changement.

En fonction des données recueillies, les objectifs thérapeutiques sont adaptés à chacun. La HAS publie ses recommandations dans le cadre du programme national nutrition santé (63). Ces recommandations sont une aide à la prise de décision laissant au praticien la liberté de son jugement sur le type de prise en charge lui paraissant le plus adapté en fonction de ses constatations.

7.2. Les objectifs thérapeutiques

Pour chaque objectif thérapeutique fixé en accord entre le patient et le soignant, ce dernier devra souligner l'intérêt de la perte de poids : amélioration de la qualité de vie, réduction des risques de comorbidités.

Pour le patient en simple surpoids sans risque de comorbidités associées, il n'y a pas d'argument en faveur d'une incitation à perdre du poids. Ceci étant, il est tout de même utile de prévenir une éventuelle prise de poids supplémentaire.

Dans le cas d'un patient en surpoids avec des comorbidités associées, l'objectif est la perte de poids et/ou de réduire le tour de taille.

Chez le patient obèse, l'objectif fixé est une réduction du poids de 5 à 15% par rapport au poids initial. Cet objectif réaliste permet de diminuer les risques de comorbidités et offre une amélioration de la qualité de vie. Dans le cas d'une situation avec une personne en échec thérapeutique, la stabilisation du poids constitue déjà un objectif intéressant.

Dans tous les cas, la stabilité pondérale est primordiale. C'est la réduction du poids sur le long terme qui s'avère intéressante pour l'amélioration de la qualité de vie et le contrôle des comorbidités. De plus, les rechutes sont difficiles à admettre, à la fois pour le patient et pour le soignant pouvant participer à un phénomène de démotivation.

Aussi, le contrôle et la prise en charge des comorbidités sont prioritaires et ne doivent pas être négligés au profit de la seule réduction pondérale.

Ces objectifs peuvent être atteints en respectant deux phases thérapeutiques :

- la phase de réduction pondérale, avec une durée adaptée au rythme de chacun. La perte de poids est obtenue grâce à un bilan énergétique négatif nécessitant une augmentation des dépenses et/ou une diminution des apports ;
- la phase de stabilisation pondérale. Une fois l'objectif de réduction du poids atteint, la courbe d'évolution du poids décrit un plateau. Le bilan énergétique est alors équilibré ;
- la stabilité pondérale ne peut être conservée qu'en respectant une activité physique quotidienne, en contrôlant la densité énergétique de son alimentation et en se pesant régulièrement.

Quelque soit le tableau clinique, la prise en charge se compose autour de l'éducation thérapeutique du patient. Les conseils thérapeutiques constituent la base de la prise en charge.

7.3. Conseils thérapeutiques

Un rapport récent de l'OCDE met en avant les conseils prodigués aux patients à risque. Les résultats soulignent que dans le cadre d'une première prise en charge, les conseils thérapeutiques pourraient bien être la plus efficace des façons de faire reculer l'obésité en changeant les comportements surtout si ces conseils proviennent à la fois des médecins et de professionnels de santé non médecins ayant une spécialité en diététique et/ou en psychologie. Le bénéfice de ces conseils pourrait être largement supérieurs aux mesures telles que l'étiquetage alimentaire ou la promotion de la santé lors de campagne de communication.

Les conseils thérapeutiques englobent les stratégies diététiques, la promotion de l'activité physique, la prise en charge psychologique et comportementale.

Dans certains cas, les conseils thérapeutiques ne suffisent pas pour atteindre les objectifs fixés (Tableau 20). Dans ces situations, la chirurgie bariatrique peut être envisagée. Les médicaments anti-obésité dont nous parlerons plus tard peuvent aussi être envisagés.

Tableau 20 : interventions proposées pour atteindre l'objectif thérapeutique en fonction de l'IMC, du tour de taille et des comorbidités (63).

IMC (kg/m ²)	Tour de taille (cm)		Présence de comorbidités
	Bas Hommes < 94 Femmes < 80	Elevé Hommes ≥ 94 Femmes ≥ 80	
25-30			
30-35			
35-40			
> 40			

	Surpoids simple : conseils généraux sur un poids de forme et le mode de vie (objectif : prévenir une prise de poids supplémentaire)
	Surpoids avec tour de taille élevé : conseils diététiques et sur l'activité physique, approche psychologique (objectif : prévenir une prise de poids supplémentaire et réduire le tour de taille)
	Conseils diététiques et sur l'activité physique, approche psychologique (objectif : réduire le poids de 5 % à 15 %)
	Conseils diététiques et sur l'activité physique, approche psychologique (objectif : réduire le poids). Considérer la chirurgie bariatrique*

Conseils généraux (76) :

Les conseils généraux sont destinés à tous les types de surpoids ou d'obésité. Dans certains cas, ils sont une condition suffisante (surpoids simple), dans d'autres ils sont nécessaires mais non suffisants (surpoids plus important, obésité, tour de taille élevé). Les buts de ces conseils généraux sont l'orientation et le maintien d'une alimentation équilibrée.

Une alimentation équilibrée se traduit par un ratio glucides-lipides-protéines (G-L-P) de l'ordre de 50-35-15% des apports énergétiques totaux. Pour diminuer l'apport énergétique, le conseil doit porter essentiellement sur la limitation des aliments et des boissons à forte densité énergétique riches en glucides ou en lipides. En parallèle, les aliments à faible densité énergétique comme les fruits et légumes doivent être consommés à chaque repas.

La diversification alimentaire permet de retrouver du plaisir en mangeant tout en retrouvant une balance énergétique plus adaptée. Cette variété dans l'assiette permet également d'assurer un équilibre entre les macronutriments (G-L-P) et les micronutriments (vitamines, minéraux).

La quantité est également un aspect important, les portions doivent être contrôlées. Pour aider le patient dans cette démarche, il peut être intéressant de proposer un carnet de suivi où la taille des portions est inscrite ainsi que la composition qualitative de l'assiette. De plus il est souhaitable de privilégier un service à l'assiette et d'en choisir de taille standard pour obtenir une proportion adaptée.

Chaque repas équilibré en composition et en proportion doit si possible se faire dans un contexte de convivialité, assis à une table, en prenant un minimum de temps. Il est souhaitable d'éviter de sortir de table en ayant encore faim, ce critère est essentiel pour la notion de rythmicité des repas. En effet, le risque de grignotage est d'autant plus important qu'un repas est incomplet. Pendant le repas, tout le monde mange la même chose, cela permet de se consacrer uniquement à son assiette.

Il peut être intéressant de proposer au patient de modifier ses comportements d'achats d'aliments et sa façon de cuisiner. Par exemple pour l'achat d'aliments, il est conseillé d'avoir prévu le menu pour la semaine et d'effectuer ses achats grâce à une liste de course. Il faut éviter de faire ses achats en ayant faim, au risque de vouloir combler un manque en achetant des aliments à forte densité énergétique. Les plats préparés sont souvent gras et peu intéressants en terme de qualité nutritive, il vaut mieux les éviter. Enfin, savoir lire les étiquettes sur les emballages permet également d'orienter son achat. Pour la préparation des aliments, il est conseillé de faire la recette soi-même en utilisant des produits de saison et en limitant l'utilisation de matière grasse.

Conseils diététiques (76) :

Les recommandations internationales insistent sur la personnalisation du régime. Les modifications alimentaires doivent être adaptées aux préférences de la personne et être réajustables en fonction des objectifs atteints. Les régimes diététiques sont destinés aux personnes ayant un IMC > 30 avec présence de comorbidités.

Il existe trois types de régimes définis en fonction du déficit calorique proposé. L'instauration et le suivi des régimes diététiques suivants doivent être encadrés par des professionnels compétents en la matière c'est à dire le plus souvent des médecins diététiciens.

Les régimes peu restrictifs sont les plus plébiscités par les recommandations en regard de leur intérêt sur le long terme et leur absence de dangerosité pour le patient. Ce type de régime prévoit une restriction calorique de 600 kcal par jour, ce qui signifie que l'apport calorique contenu dans ce type de régime est de 600 kcal de moins que l'apport dont a besoin la personne pour garder un poids identique. Ainsi, la balance énergétique s'inverse de façon à ce que l'apport énergétique total soit en dessous de la dépense énergétique. Ce type de régime généralement proposé sur plusieurs mois permet une réduction de poids d'environ un à deux kg par mois.

Les régimes à bas niveau calorique apportant 800 kcal à 1200-1500 kcal/j imposent au patient une restriction énergétique très importante, de l'ordre de 50% de moins que ses besoins. De par leur difficulté à être maintenu sur le long terme, ce type de régime ne doit pas être suivi au-delà de quelques semaines. De plus, il peut exposer à un risque de carence nutritionnelle.

Les régimes à très basse valeur calorique (entre 800 et 1000 kcal/j) doivent être impérativement réalisés sous contrôle médical strict et ne doivent pas dépasser plus de quatre semaines. La perte de poids avec ce type de régime est de l'ordre de 4 à 8 kg par mois mais il existe un risque de rebond pondérale à l'arrêt. Les personnes présentant un diabète de type 1, une maladie cardiaque, un âge avancé ne peuvent pas suivre ce type de régime en raison du risque de complications.

Conseils sur l'activité physique (63) :

On entend par activité physique toute sollicitation musculaire entraînant une augmentation de la dépense en énergie. Cela englobe entre autres les sports de loisirs, les déplacements (à pied ou à vélo par exemple), les activités professionnelles, les tâches ménagères.

Avant toute prise d'initiative de conseil, il convient d'analyser les activités quotidiennes (professionnelles, domestiques, sportives, les déplacements, les activités sédentaires), ainsi que les capacités physiques de chacun notamment sur le plan cardiovasculaire et articulaire. Les motivations et les obstacles sont également des critères à prendre en compte.

Classiquement, ce bilan permet de distinguer 3 catégories :

- les personnes contemplatives. Elles sont strictement sédentaires et n'envisagent pas d'activité physique. Le but ici est de préparer le mouvement et « sortir du fauteuil ». Il faut identifier les obstacles et trouver des solutions ;
- les personnes pré-contemplatives. Elles ne font pas d'activité physique mais ont l'intention de débiter prochainement. Dans ce cas, le but est d'organiser le mouvement au travers d'objectifs réalistes et d'activités adaptées ;
- les personnes déjà actives ayant une activité physique régulière depuis au moins 6 mois. Chez ces personnes, le but est de maintenir le mouvement.

Chez les personnes particulièrement sédentaires, les conseils vont porter sur la promotion d'activités physiques simples et l'encouragement à limiter la sédentarisation. Dans ce cas de figure, les activités physiques doivent être initiées de façon progressive en respectant les capacités physiques. A ce propos, la Société Française de Nutrition (SFN) insiste sur la réalisation des déplacements à pied plutôt qu'en transport et sur la limitation du temps des activités sédentaires au profit d'activités physiques.

En cas d'obstacles, il faut savoir les identifier et proposer des solutions. La SFN propose un tableau récapitulatif des principaux freins à l'initiation d'une activité sportive et les réponses apportées (Tableau 21).

Tableau 21 : prise en compte des obstacles à la pratique d'activité physique d'après la SFN.

Obstacle	Réponse possible
Je n'ai pas le temps	Toute activité physique même modérée est utile. Profitez de toutes les occasions dans votre vie quotidienne pour être plus actif. Pensez à marcher lors de vos déplacements, prenez les escaliers plutôt que les ascenseurs, et pourquoi pas le vélo d'appartement lors de votre émission préférée ? Reprenez votre agenda, essayez d'insérer une activité physique de loisirs, par exemple les jours de repos.
Je ne sais pas comment commencer	Pas besoin d'être grand sportif pour être actif. Choisissez une activité où vous vous sentez à l'aise et qui vous plaît. Commencez doucement. Évaluez vos progrès. Pour une même activité de marche êtes-vous moins essoufflé ? Mettez-vous moins de temps ?
Je suis trop fatigué(e)	Commencez doucement. Toute activité physique même modérée est utile. Une augmentation progressive permet au corps de s'adapter à l'effort, d'améliorer la qualité du sommeil et de retrouver une certaine vitalité.
Je suis essoufflé(e)	Trouvez un rythme qui vous convient. N'hésitez pas à faire des pauses. Progressivement, l'activité physique améliore la fonction respiratoire.
J'ai mal aux genoux, au dos	Avant de démarrer une activité physique, demandez l'avis de votre médecin. Pensez à vous étirer dans la journée (surtout si vous restez longtemps assis). Privilégiez les activités douces (comme le tai-chi) ou les activités dans l'eau.
Il n'y a pas d'installations sportives près de chez moi	Il n'y a pas forcément besoin d'installations spécifiques pour pratiquer des activités bénéfiques pour la santé. Profitez de toutes les occasions dans votre vie quotidienne pour être un peu plus actif : les trajets, les courses, les jeux avec vos enfants...

Chez les personnes pré-contemplatives, il est nécessaire d'établir un schéma d'activité adapté aux capacités physiques (cardiovasculaire, arthrose, plus de 45 ans). A cette fin, il peut être utile de faire appel à des éducateurs sportifs, à des masseurs kinésithérapeutes ou à des enseignants en activités physiques adaptées.

Chez les personnes déjà actives physiquement, le but est de maintenir l'effort et d'éviter l'abandon. Un suivi régulier peut être nécessaire pour permettre une adaptation de l'activité si besoin en fonction des motivations et des capacités.

L'activité physique régulière offre à celui ou celle qui la pratique de nombreux effets bénéfiques comme par exemple : mobilisation des lipides en particulier de la ceinture abdominale, conservation de la masse maigre, contrôle de l'appétit, effets métaboliques favorables sur la sensibilité à l'insuline et enfin estime de soi. Mais son principal atout est de limiter l'effet yoyo après la perte de poids (63).

Approches psychologiques

Compte tenu du rôle potentiel de la dimension émotionnelle quant à l'excès de poids, une approche psychologique et comportementale est recommandée lors d'une prise en charge.

Ces approches tentent notamment de modifier des automatismes réflexes de prise alimentaire par exemple lors d'une situation de stress. Ainsi, l'auto-observation des comportements est essentielle dans l'approche psychologique et comportementale.

Les études suggèrent que ce mode de prise en charge combiné à une approche diététique et/ou la mise en place d'une activité physique est d'autant plus efficace en terme de perte de poids que lors d'une prise en charge isolée de cette thérapie (63).

7.4. Traitement médicamenteux (63)

A ce jour, en France, il n'existe qu'un seul médicament ayant l'autorisation de mise sur le marché dans le traitement de l'obésité, l'orlistat, commercialisé sous les marques Xenical® et Alli®. Son utilisation doit être associée à des mesures diététiques, en particulier le suivi d'un régime modérément hypocalorique et pauvre en graisse.

Ce médicament peut soit être prescrit sur ordonnance médicale au dosage de 120mg (Xenical®) soit disponible en vente libre au dosage de 60mg (Alli®).

L'orlistat a pour but d'empêcher l'absorption des graisses de l'alimentation en inhibant les lipases gastriques et pancréatiques. Une fois ces enzymes désactivées, les triglycérides ne peuvent plus être hydrolysés en acides gras libres absorbables et sont éliminés par voie fécale.

Il est maintenant admis que les médicaments de l'obésité ne doivent en aucun cas être prescrits sans une prise en charge globale du patient.

En 2011, le National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) publie ses recommandations quant au bon usage de l'orlistat. Il n'est recommandé de prescrire ce médicament uniquement chez les personnes avec un IMC > 28 avec facteurs de risques associés ou chez des personnes avec un IMC > 30 n'ayant pas atteint les objectifs voulus ou ayant atteint une phase de stabilisation de poids avec les autres approches. Dans tous les cas, la prescription doit se placer dans le cadre d'une prise en charge globale (stratégies alimentaires, activité physique, thérapies cognitivo-comportementale). En outre, le patient doit être informé des bénéfices potentiels mais aussi des limites du médicament ainsi que ses éventuels effets indésirables de façon à ne pas altérer la motivation à perdre du poids.

Le traitement par orlistat doit être stoppé à 3 mois si le patient n'a pas perdu au moins 5% du poids mesuré en début de traitement.

Depuis sa mise sur le marché en 1998, l'intérêt de l'orlistat dans le traitement de l'obésité est peu convaincant. En témoigne une forte décroissance du nombre de boîtes vendues passant de près de 800 000 en 1999 à moins de 100 000 en 2014.

La commission de transparence de la HAS énonce à propos de l'orlistat qu' « *au regard de son efficacité modeste, des effets indésirables, notamment digestifs, et des interactions médicamenteuses (entre autres avec les anticoagulants et les contraceptifs oraux), la prescription d'orlistat n'est pas recommandée.* »

7.5. La chirurgie bariatrique

La bariatrie est un domaine médical s'intéressant à la prise en charge des personnes obèses. Ainsi, la chirurgie bariatrique regroupe un ensemble de techniques chirurgicales visant à restreindre l'absorption d'aliments en vue de diminuer l'apport calorique chez les personnes souffrant d'obésité. Ce type de traitement de seconde intention est réservé aux personnes souffrant d'obésité massive ($IMC > 40$) ou d'obésité sévère ($IMC > 35$) associée à des comorbidités pouvant nuire gravement à l'état de santé. Les personnes subissant ce type d'intervention bénéficient d'un suivi médico-chirurgical à vie.

Trois types d'interventions sont principalement réalisées en France.

La pose d'anneau gastrique ajustable : il s'agit d'une technique restrictive qui permet de diminuer le volume de l'estomac et de ralentir le passage des aliments dans le tube digestif pour ainsi obtenir un état de satiété plus rapide. L'anneau, ajustable en diamètre par un boîtier placé sous la peau, est posé sur la partie haute de l'estomac délimitant une petite poche rapidement remplie (Fig.16). Le passage des aliments se fait lentement selon le principe d'un sablier.

Cette technique de chirurgie est souvent utilisée en première intention du fait de son efficacité, du peu de complications et du caractère réversible de cette chirurgie. En effet, l'anneau peut être retiré à tout moment. De plus la durée de l'intervention est courte, 1 heure suffit au chirurgien pour effectuer cet acte. La durée d'hospitalisation en post opératoire est de 2 à 3 jours. Les éventuelles complications sont d'ordre mécanique : glissement de l'anneau pouvant entraîner des vomissements et des lésions de l'estomac, rupture du tube, douleur au niveau de l'emplacement du boîtier (77). La perte de poids attendue est d'environ 50% de l'excès de poids après deux ans.

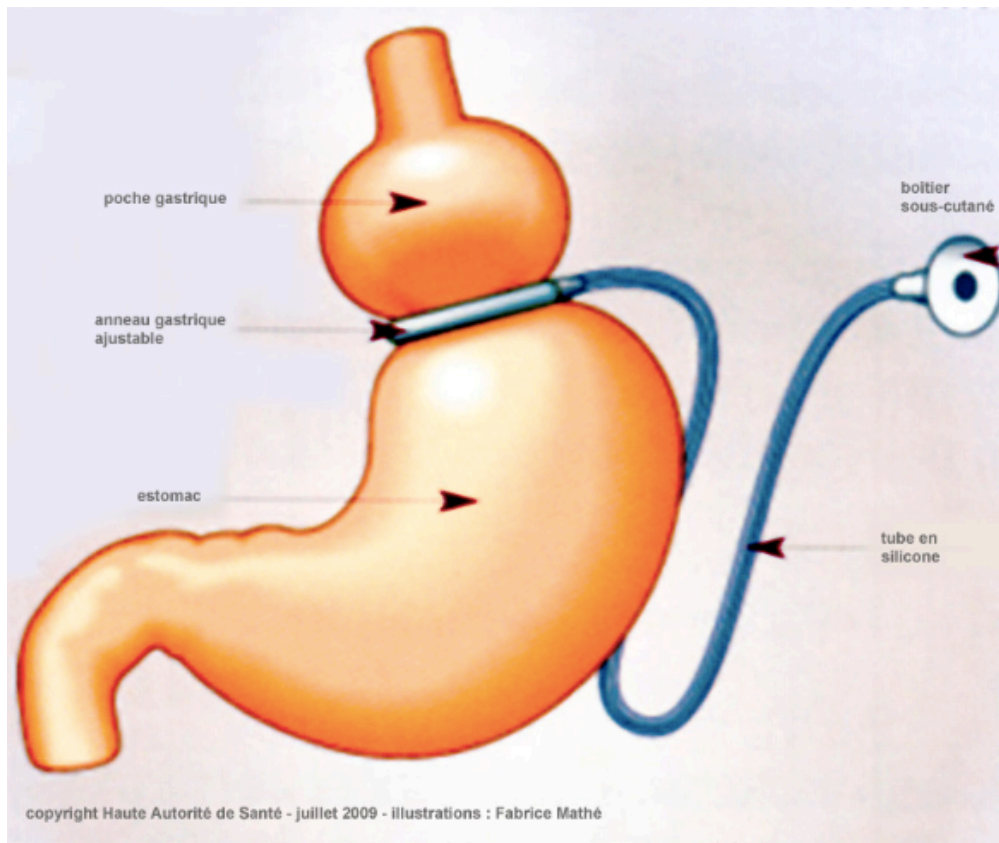


Figure 16 : Schéma d'anneau gastrique sur son site de pose.

La gastrectomie longitudinale ou gastrectomie en manchon : il s'agit également d'une technique restrictive qui consiste à retirer l'équivalent des 2/3 de l'estomac (Fig.17) et notamment la partie présentant les cellules qui sécrètent la ghréline, hormone orexigène dans le but de diminuer l'appétit. Comme son nom l'indique, l'estomac est réduit à un tube verticale dans lequel les aliments passent rapidement pour atteindre l'intestin. L'hospitalisation post opératoire dure en général de 3 à 8 jours. A la sortie, un traitement par inhibiteurs de pompes à protons est prescrit pour éviter tout risque de d'œsophagite. Un suivi régulier est obligatoire permettant de surveiller le poids et les éventuelles carences nutritionnelles.

La perte de poids attendue avec cette technique est de l'ordre de 45 à 65% de l'excès de poids après 2 ans (78) .

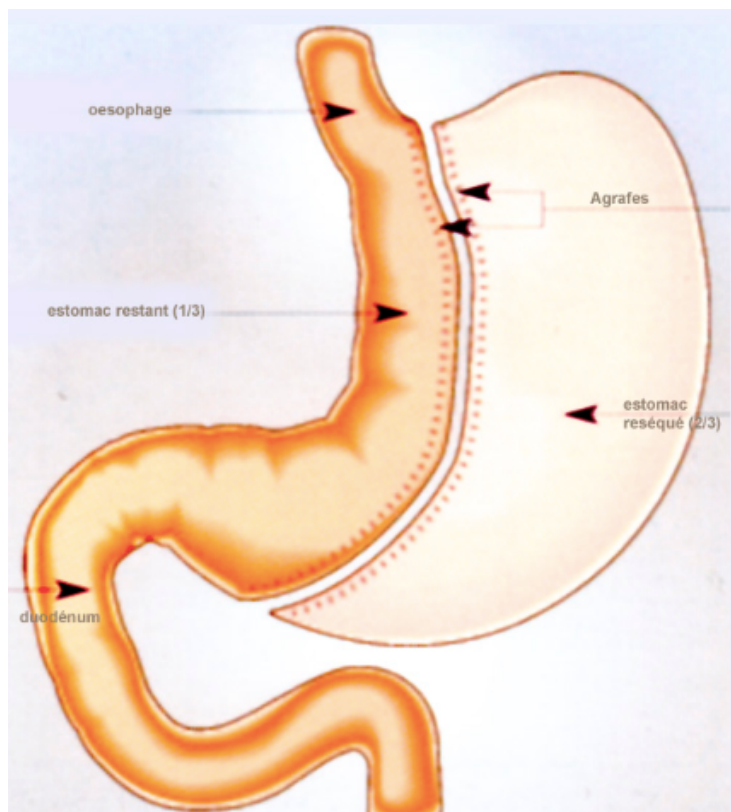


Figure 17 : Schéma d'une gastrectomie longitudinale

Le Bypass gastrique : il s'agit d'une technique à la fois restrictive et malabsorptive permettant de limiter à la fois la quantité d'aliments ingérés et l'assimilation de ces aliments par l'organisme. Les aliments passent directement dans la partie moyenne de l'intestin et sont donc assimilés en moindre quantité. Pour ce faire, une partie de l'estomac et de l'intestin sont court-circuités, la partie haute de l'estomac est directement raccordé au jéjunum (Fig.18). Les principales complications sont des carences nutritionnelles, des hypoglycémies, un *dumping syndrome* (sensation de malaise après un repas dû à l'arrivée massive d'aliments riche en graisse ou en sucre), des ulcères ou encore des occlusions intestinales. La perte de poids attendue est de l'ordre de 70 à 75% de l'excès de poids à deux ans (79).

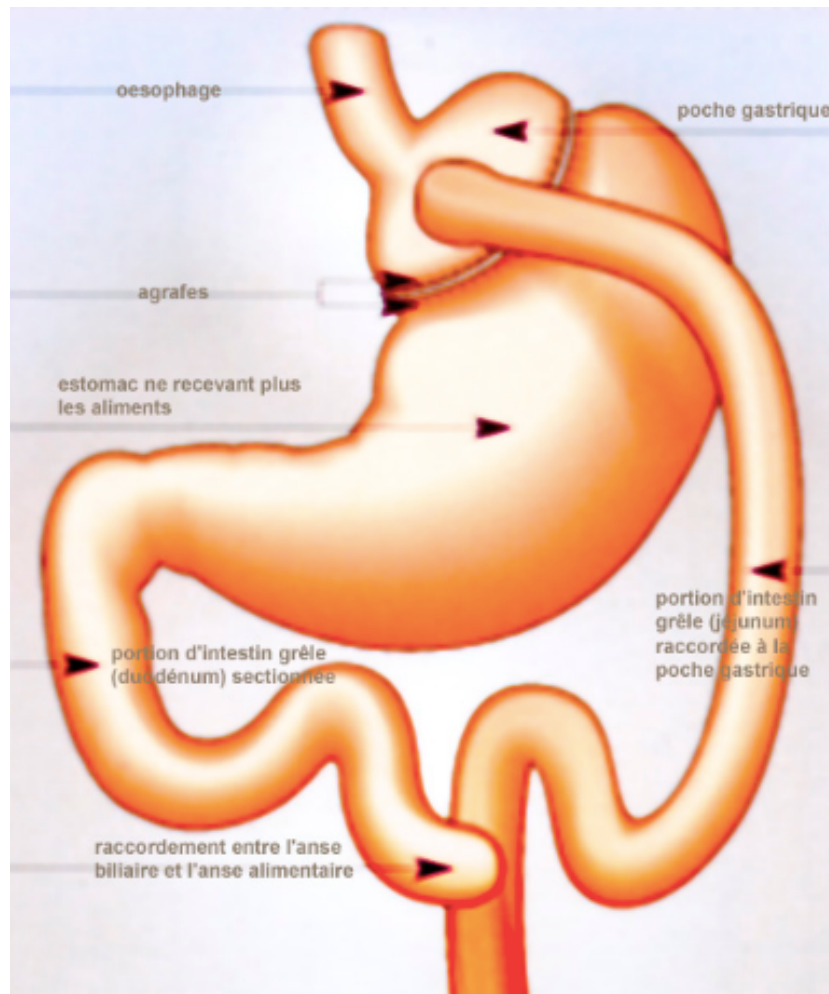


Figure 18 : Schéma d'un bypass gastrique

La prise en charge médicamenteuse de l'obésité reste limitée compte tenu du nombre de molécules disponibles. Quant à la chirurgie bariatrique, elle est encadrée, en ne s'adressant qu'aux personnes ayant une obésité massive pouvant porter atteinte à la santé de l'individu. Il existe donc toute une tranche de population pour laquelle il n'existe pas de traitement disponible.

*

Les règles hygiéno-diététiques avec les régimes, l'activité physique et les thérapies cognitivo-comportementales peuvent constituer des approches intéressantes pour lutter contre l'obésité mais leur efficacité reste limitée. En cause, la pression de l'environnement extérieur comme la sur-disponibilité des aliments combinées à l'attractivité des prix très bas sur les aliments à forte valeur énergétique (les prix sont devenus inversement proportionnel à la densité calorique). A cela s'ajoute une offre médicale de lutte contre l'obésité encore mal définie. En effet, la prise en charge qui devrait être pluridisciplinaire ne se limite souvent qu'au médecin traitant parfois insuffisamment formé. Bien d'autres professionnels de santé ne sont pas assez sollicités, faisant perdre au patient la chance de pouvoir s'appuyer sur un kinésithérapeute, un éducateur sportif, un diététicien, un psychologue ou encore un pharmacien.

Ainsi, les approches non interventionnistes (thérapies cognitivo-comportementales, exercice physique, relais d'information et sensibilisation) ne sont pas assez valorisées malgré le fait qu'elles fassent consensus chez tous les experts.

De ce constat, on peut dire qu'il est urgent de trouver une méthode efficace et simple d'utilisation pour le patient, de manière à enrayer le phénomène d'accroissement de l'obésité.

Le vide thérapeutique actuel pourrait offrir une place de choix au développement d'une nouvelle molécule dans l'arsenal de soins à notre disposition. Grâce à sa facilité d'utilisation par rapport à la chirurgie, le développement d'un nouveau médicament pourrait offrir la chance aux personnes obèses de perdre du poids avec une approche moins « radicale ».

3^e Partie - Obésité et huiles essentielles

L'obésité est un sujet de recherche très vaste, tant par la complexité de sa physiopathologie que par le nombre d'articles scientifiques qui y sont consacrés. Les scientifiques s'intéressant à ce sujet travaillent sur plusieurs grands axes de recherches leur permettant à la fois d'accéder à une meilleure compréhension de la maladie mais aussi de proposer de nouveaux traitements. Depuis 2019, deux axes sont mis en avant et constituent des pistes de recherches majeures pour le développement de nouvelles molécules visant à diminuer la masse grasse chez une personne obèse : le potentiel thermogénique des adipocytes beiges et bruns ainsi que la durée de vidange gastrique chez le sujet obèse. Plusieurs études ont montré que trois métabolites - issus des HE - le menthol, le cinnamaldéhyde et le carvacrol auraient des effets particulièrement intéressants. Bien évidemment, d'autres pistes de réflexion existent, comme par exemple le potentiel des inhibiteurs de la lipase pancréatique, enzyme clef dans l'absorption des acides gras ou encore les activateurs de la protéine kinase AMP dépendante, enzyme responsable de la synthèse des acides gras qui constituent également des axes de recherches importants. Un certain nombre d'huiles essentielles (pamplemousse, genévrier...) ont été identifiées comme jouant sur ces différents éléments.

En utilisant les principales bases de données d'articles scientifiques comme *PubMed* et *Google Scholar*, avec les mots clés « *obesity* » et « *essential oil* » rapportés aux différentes huiles essentielles citées ci-dessus, j'ai recensé plusieurs articles traitant de ces sujets qui articulent leurs recherches autour des HE ou certains de leurs composés en tant que candidat potentiel dans la prise en charge de l'obésité.

Dans cette 3^{ème} partie, je me suis donc attaché à analyser quelques articles particulièrement intéressants illustrant les axes de recherches évoqués ci-dessus en étudiant spécifiquement les activités des huiles essentielles et/ou de certains métabolites extraits de ces huiles.

1. Huile essentielle de menthe poivrée : focus sur le menthol

Une des stratégies en matière de réduction du poids corporel répond à un constat simple : rééquilibrer les apports et les dépenses. Le menthol est un candidat intéressant puisqu'il permet d'augmenter les dépenses énergétiques dans le but de diminuer la masse grasse. Pour cela, le menthol devra transformer les adipocytes blancs qui stockent les graisses en adipocytes thérapeutiques. Après avoir passé en revue les différents acteurs du mécanisme à l'origine de cette transformation, nous étudierons différents articles récents traitant de ce sujet (80) (81) (82).

Rappels : physiologie des tissus adipeux

Le processus obésogène est principalement lié à un déséquilibre entre les apports et les dépenses énergétiques. Chez un individu obèse ou en surpoids, la balance penche en faveur des apports énergétiques, l'organisme stocke alors cet apport sous forme de tissu adipeux.

Les apports énergétiques sont représentés par les aliments que nous mangeons.

Les dépenses énergétiques sont divisibles en 4 typologies :

- **le métabolisme de base**, nécessaire au bon fonctionnement des organes. Ce poste de dépense constitue 45 à 70 % des dépenses totales en fonction de l'état physiologique de la personne concernée. Ces chiffres sont donnés dans des conditions de repos, de neutralité thermique avec un sujet à jeun ;
- **la thermogénèse post-prandiale**. Après chaque repas, de l'énergie est dépensée pour la digestion et l'absorption des aliments. Ce poste constitue environ 10% de la dépense énergétique journalière ;
- **la dépense énergétique provoquée par l'exercice physique** correspond à environ 20% des dépenses totales chez un individu sédentaire ;
- **la thermogénèse régulatrice** qui s'exprime dans des conditions particulières de besoin en chaleur (températures basses)

Pour rétablir un équilibre de la balance entre apports et dépenses énergétiques chez un individu obèse ou en surpoids il faut donc augmenter les dépenses énergétiques, et/ou diminuer les apports. On peut alors considérer trois solutions :

- diminuer les apports, principe utilisé par les médicaments coupe faim;
- favoriser la thermogénèse provoquée par l'exercice physique ;
- favoriser la thermogénèse régulatrice

C'est sur ce dernier point que de nombreuses recherches sont effectuées et notamment sur la stimulation pharmacologique de la thermogénèse régulatrice provoquée par le froid et ce, grâce à la découverte des canaux TRP (transient receptor potential), principaux capteurs de stimuli thermiques dans le système nerveux périphériques des mammifères. Nous verrons le potentiel de ces canaux et de leurs ligands.

Durant de nombreuses années, le monde scientifique considérait que pour parvenir à augmenter les dépenses énergétiques chez l'homme, le seul moyen était l'exercice physique. Mais grâce à cette découverte récente, une autre manière de lutter contre l'obésité pourrait se dessiner.

L'hypothèse consiste alors à augmenter les dépenses énergétiques chez les personnes atteintes d'obésité par un autre moyen que l'activité physique, plutôt que de limiter leurs apports.

Pour bien comprendre, il est nécessaire de s'intéresser aux tissus adipeux qui occupent une place cruciale dans la régulation de la balance énergétique. Longtemps considéré comme étant un simple tissu de stockage des lipides, le tissu adipeux s'est avéré être un organe bien plus complexe capable de synthétiser des adipokines (cytokines synthétisées par le tissu adipeux) démontrant de multiples interactions avec l'organisme.

On connaît 3 types de tissus adipeux : le blanc, le beige et le brun avec pour chacun des spécificités morphologiques différentes et des fonctions différentes (83) :

Le tissu adipeux blanc permet un stockage efficace d'énergie, il constitue la principale réserve d'énergie de l'organisme et est directement mobilisable en cas de jeûne.

Un adipocyte blanc est constitué d'une importante vacuole remplie de triglycérides hydrolysables en acides gras, qui par oxydation vont libérer de l'énergie sous forme d'ATP.

Cette forme d'énergie est utilisée par l'organisme lorsque le stock de glucides est épuisé (jeûne, efforts physiques ou encore lutte contre le froid).

L'aspect d'un adipocyte blanc (Fig. 19) est qualifié d'uniloculaire car il ne présente qu'une seule gouttelette lipidique occupant la grande majorité du volume de la cellule. Le noyau est lui refoulé à la périphérie de la cellule qui comporte peu de mitochondries.

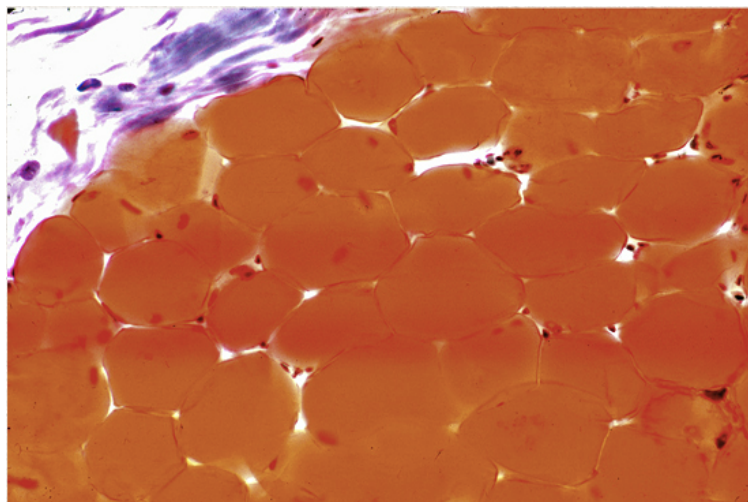


Figure 19 : image microscopique d'adipocytes blancs

Le tissu adipeux brun participe à la thermogénèse régulatrice et celle induite par l'alimentation. Son rôle physiologique est donc de moduler la quantité d'énergie dissipée sous forme de chaleur pour conserver une température corporelle idéale lors d'une exposition au froid. Contrairement aux adipocytes blancs, les adipocytes bruns ont en leur cytoplasme de nombreuses petites vacuoles lipidiques ainsi qu'un nombre élevé de mitochondries contenant du fer ce qui donne au tissu adipeux sa couleur brune (Fig.20).

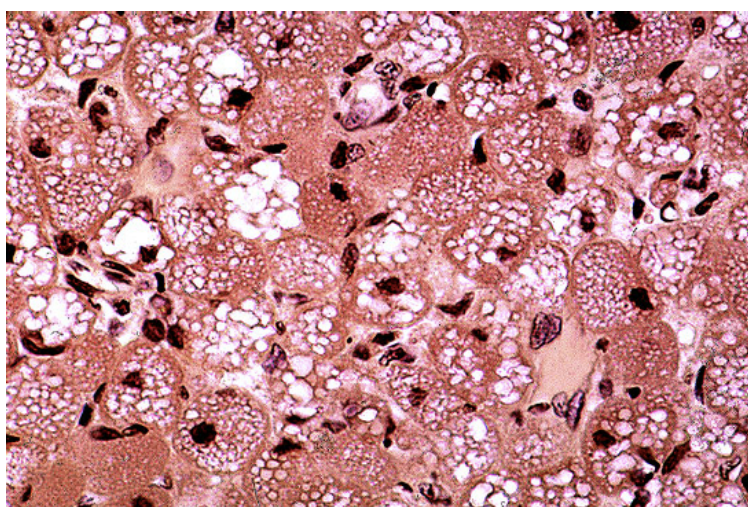


Figure 20 : image microscopique d'adipocytes bruns

Les adipocytes beige ou « brite » sont issus de la conversion des adipocytes blancs notamment suite à une exposition prolongée au froid.


Différent de l'adipocyte blanc, l'adipocyte beige se distingue par sa morphologie et ses fonctions. Il présente un aspect multiloculaire avec plusieurs petites gouttes lipidiques et la capacité *via* ses nombreuses mitochondries, de réaliser la thermogénèse régulatrice.

Cet adipocyte beige présente, selon la littérature, un profil intermédiaire entre l'adipocyte blanc et l'adipocyte brun d'où son nom de « *brite* » pour « *brown in white* ».

Présentes en très faible quantité chez les adultes, ces cellules brunes et beiges brûlent donc de l'énergie grâce à la thermogénèse pour produire de la chaleur. C'est tout l'inverse des adipocytes blancs, nombreux et chargés quant à eux de stocker de l'énergie sous forme de graisses. C'est grâce à la présence dans ces nombreuses mitochondries de la protéine découplante UCP1 que la réaction de dégagement de chaleur pourra avoir lieu.

Le tableau 22 résume les principales caractéristiques des trois tissus adipeux

Tableau 22 : aperçu des principales caractéristiques des tissus adipeux blancs, brun et beige



	WHITE ADIPOSE TISSUE	BROWN ADIPOSE TISSUE	BEIGE ADIPOSE TISSUE
Localization	<ul style="list-style-type: none"> • Subcutaneous • Intra-abdominal • Epicardial • Gonadal 	<ul style="list-style-type: none"> • Interscapular • Paravertebral • Perirenal • Cervical • Supraclavicular 	Emerges in white adipose tissue depots with appropriate stimuli
Morphology	Spherical	Elliptical and smaller than white	Spherical
Cell composition	<ul style="list-style-type: none"> • Single lipid droplet • Few mitochondria • Flattened peripheral nucleus • Little endoplasmic reticulum 	<ul style="list-style-type: none"> • Multiple small lipid droplets • Large number of mitochondria • Oval central nucleus 	<ul style="list-style-type: none"> • Unilocular morphology but small lipid droplets after stimulation • Mitochondria appear after stimulation
Function	Storing energy	Expending energy and heat production (non-shivering thermogenesis)	Thermogenic potential
Uncoupling protein	Undetectable	Positive	Positive after stimulation

Les propriétés thermogéniques des adipocytes bruns et des adipocytes beiges sont attribuées à un processus biochimique unique des mitochondries résidentes dans ces deux tissus : le découplage de la chaîne respiratoire et de la synthèse d'ATP grâce à la protéine découplante UCP1, aussi appelée thermogénine. Les mitochondries présentes dans ces adipocytes ont alors pour unique but de dissiper l'énergie chimique sous forme de chaleur. Le tissu adipeux brun aide les hibernants et les mammifères au stade néonatal à maintenir une température corporelle constante en convertissant le glucose et les lipides en chaleur, augmentant ainsi les dépenses énergétiques.

La thermogénine ou UCP1 présente dans la membrane interne mitochondriale, a pour effet d'inverser le gradient de protons entre l'espace intermembranaire mitochondriale et la matrice mitochondriale nécessaire au processus de phosphorylation oxydative, ayant pour finalité la phosphorylation de l'ADP en ATP par l'ATP synthase.

La phosphorylation oxydative utilise le principe de la chimiosmose. L'oxydation de NADH et FADH_2 fournit l'énergie nécessaire au pompage des protons depuis la matrice mitochondriale vers l'espace intermembranaire. Se crée alors un gradient de concentration d'ions H^+ entre les deux espaces. Ce gradient de concentration déploie une énergie chimiosmotique capable de transformer ADP en ATP par phosphorylation de l'ATP synthase.

La protéine UCP1 va dissiper ce gradient de concentration entre les deux espaces et ainsi rendre inutilisable l'ATP synthase (Fig 21). L'énergie produite sera libérée sous forme de chaleur, la respiration est découplée de la synthèse d'ATP (84).

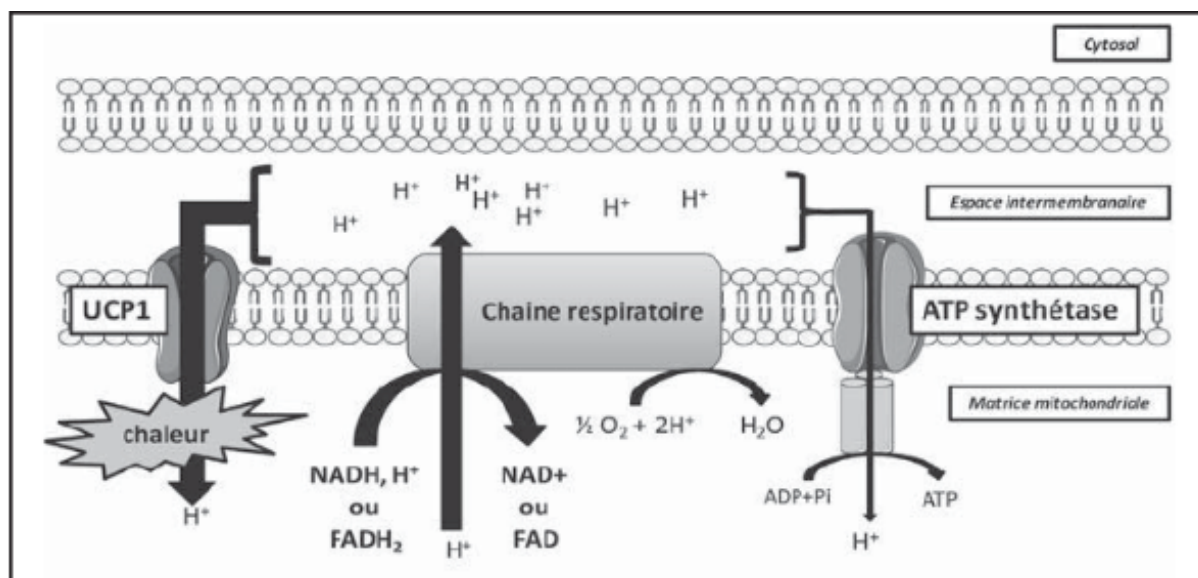


Figure 21 : schéma simplifié du découplage mitochondrial

Développer davantage de graisse brune et beige chez l'homme permettrait d'envisager une nouvelle approche en matière de lutte contre l'obésité en tirant partie de l'activation de l'UCP1, ce qui permettrait d'augmenter les dépenses énergétiques sans nécessairement passer par l'activité physique.

Les recherches visant à augmenter l'activité et la quantité des adipocytes beiges et bruns constituent alors des stratégies attrayantes. En 2019, El Hadi et al. ont publié dans la revue scientifique *Frontiers* du groupe *Nature publishing*, une étude (85) résumant les découvertes récentes concernant les principaux composants alimentaires capables de brunir les adipocytes blancs.

Parmi ces constituants que sont la curcumine, le menthol, le resveratrol, la capsaïcine et le thé vert, les auteurs concluent que le menthol semble être le plus intéressant. Les études concernant le menthol à propos du brunissement des adipocytes blancs sont pour beaucoup réalisées *in vivo* chez la souris mais des résultats sur les adipocytes humains sont également disponibles.

1.1. Vers des adipocytes thérapeutiques grâce au menthol

Nous savons, depuis Lavoisier en 1790, que l'exposition au froid augmente les dépenses énergétiques mais ce n'est que récemment que ce phénomène a été associé à une nouvelle découverte, la graisse brune. Depuis, plusieurs études chez l'homme ont démontré que l'exposition au froid permet une diminution de la masse grasse (86) (87).

Sur la base de ce constat, les scientifiques ont cherché à isoler une cible pharmacologique qui, une fois activée imite le froid, ainsi que son ligand, dans le but de développer de nouvelles thérapies pharmacologiques ou diététiques visant à réduire la masse grasse.

La découverte des récepteurs TRP (« *transient receptor potential* ») en 1969 par Cosens et Manning chez la drosophile, ont permis plus tard de mettre en lumière toute une famille de nouveaux récepteurs dont certains d'entre eux comme TRPA1 et TRPM8 sont sensibles aux variations de chaleur.

Les TRP sont des canaux ioniques non sélectifs perméables aux cations et notamment au calcium et dans une moindre mesure au sodium. Les canaux TRP sont divisés en sept sous familles et présents chez un grands nombres d'organismes vivants. Parmi les sept sous familles, on en dénombre six présents chez l'homme à savoir les canaux TRPC, TRPML, TRPP, TRPV, TRPA, et TRPM.

Chez les mammifères, vingt-huit canaux appartenant aux six sous familles sont actuellement connus et se distinguent les uns des autres par les acides aminés composants les six hélices transmembranaires constituant le canal.

L'activation des canaux TRP est médiée de nombreuses façons comme par exemple des messagers intra ou extra cellulaires, des composés chimiques, des stimulations mécaniques ou encore un stress osmotique. Les « thermo » TRP ont la faculté d'être activés uniquement par la température, soit de façon directe (température ambiante) soit indirectement (menthe, ail, piment). On dénombre six canaux dans cette pseudo famille, tous impliqués dans une sensation de température allant du froid nociceptif à la chaleur brûlante (Fig. 22)

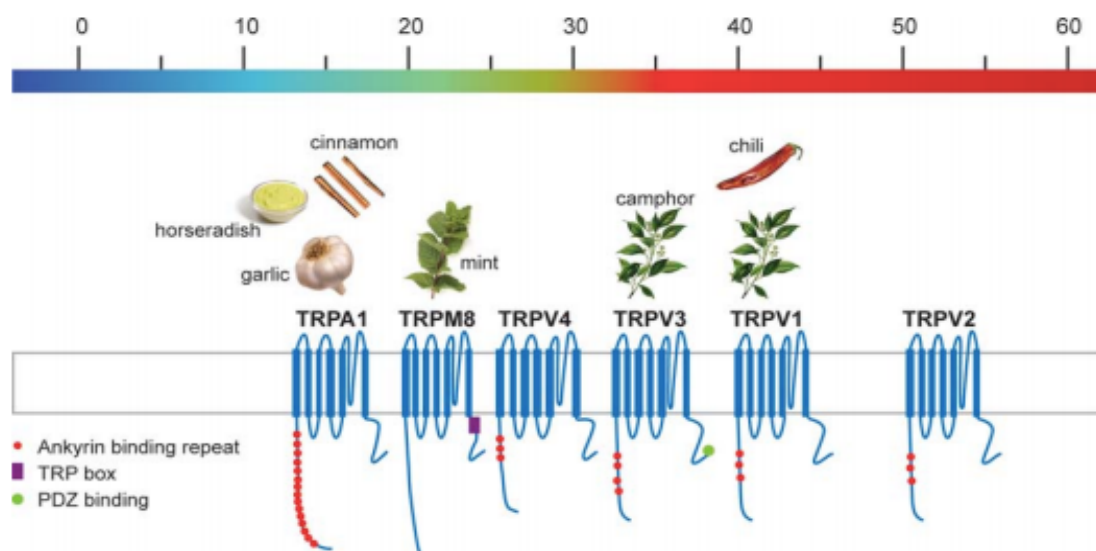


Figure 22 : les six thermo TRP impliqués dans la sensation de température ressentie allant du froid au chaud et leurs principaux ligands naturels.

Changyu et al. ont publié en 2017, une étude *in vivo* chez la souris visant à montrer l'intérêt de TRPM8, nouvelle cible pharmacologique thermosensible, et de son ligand - le menthol - dans le recrutement d'adipocytes thermogéniques (80).

Les auteurs fournissent pour la première fois une compréhension du mécanisme d'activation de ce récepteur thermosensible impliqué dans le brunissement de la graisse blanche. Ce mécanisme est induit par le menthol.

Les auteurs ont d'abord montré que les récepteurs TRPM8 thermosensibles étaient bien présents dans les adipocytes blancs des souris étudiées. En effet, leur analyse par RT-PCR a détecté la présence d'ARNm de TRPM8 dans ces mêmes adipocytes. Rappelons également que des études antérieures ont montré la présence de TRPM8 dans les adipocytes blancs chez l'homme comme le montre par exemple l'article de de Rossato et al. paru en 2014 (88).

Pour mettre en avant le brunissement des adipocytes blancs par l'activation de TRPM8, Changyu et al. ont choisi de mesurer l'expression des gènes associés à la thermogénèse retrouvés dans les adipocytes bruns, à savoir l'ARNm de UCP1 et l'ARNm de PGC1- α . Des adipocytes blancs issus des souris ont été incubés pendant 8h avec du menthol seul ou avec du menthol et un bloqueur spécifique de TRPM8 (AMTB). Comme le montre la figure 23, l'expression des gènes UCP1 et PGC1- α a été significativement augmentée dans les adipocytes mis en culture avec du menthol seul. On constate également que le blocage de TRPM8 avec l'AMTB n'offre pas les mêmes résultats. De plus, le niveau d'expression d'UCP1 est dose dépendante de la concentration en menthol.

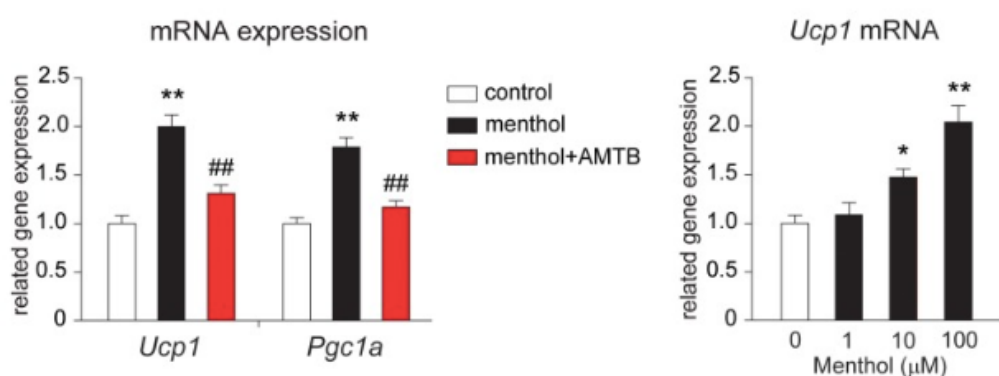


Figure 23 : variations d'expressions des gènes thermogéniques selon présence et dose de menthol

Le mécanisme d'action du menthol sur ce brunissement a été en partie élucidé. L'activation sensorielle de TRPM8 par le menthol augmente la concentration de calcium intracellulaire. L'augmentation de l'expression des gènes thermogéniques est directement liée à cette augmentation de calcium. En effet, les auteurs ont mesuré l'expression des gènes UCP1 et PGC1- α chez des adipocytes en présence de menthol et en présence de menthol avec un chélateur de calcium perméable à la membrane cellulaire. Le niveau d'expression des gènes thermogéniques a significativement diminué en présence du chélateur.

La suite de l'étude est toujours réalisée *in vivo* sur modèle murin. Cette fois, les souris sont placées dans un environnement contrôlé et sont divisées en trois groupes : le premier groupe reçoit une alimentation normale, le deuxième groupe reçoit une alimentation riche en graisses (HFD) et le troisième groupe reçoit une alimentation riche en graisse à laquelle est ajoutée 1% de menthol. L'évolution du poids a été mesurée et l'analyse histologique des tissus adipeux a été réalisée pour chacune des catégories.

La stimulation pharmacologique de TRPM8 grâce au menthol (HFD + menthol) a montré, chez les souris gavées, une diminution de la progression de l'obésité (Fig 24), réduisant dans le même temps l'hypertrophie et l'hyperplasie du tissu adipocytaire à l'origine de la maladie (Fig 25).

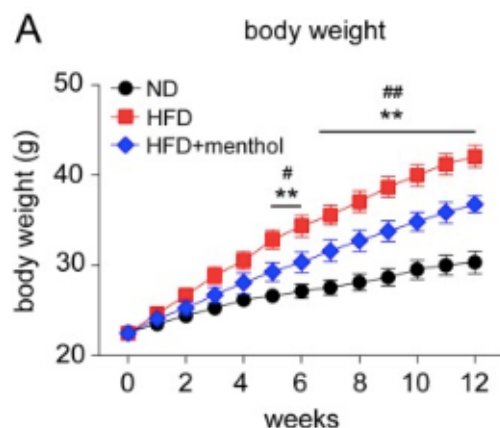


Figure 24 : variation dans le temps du poids corporel chez des souris obèses nourries avec un régime riche en graisses traitées avec ou sans menthol alimentaire pendant 12 semaines (80).

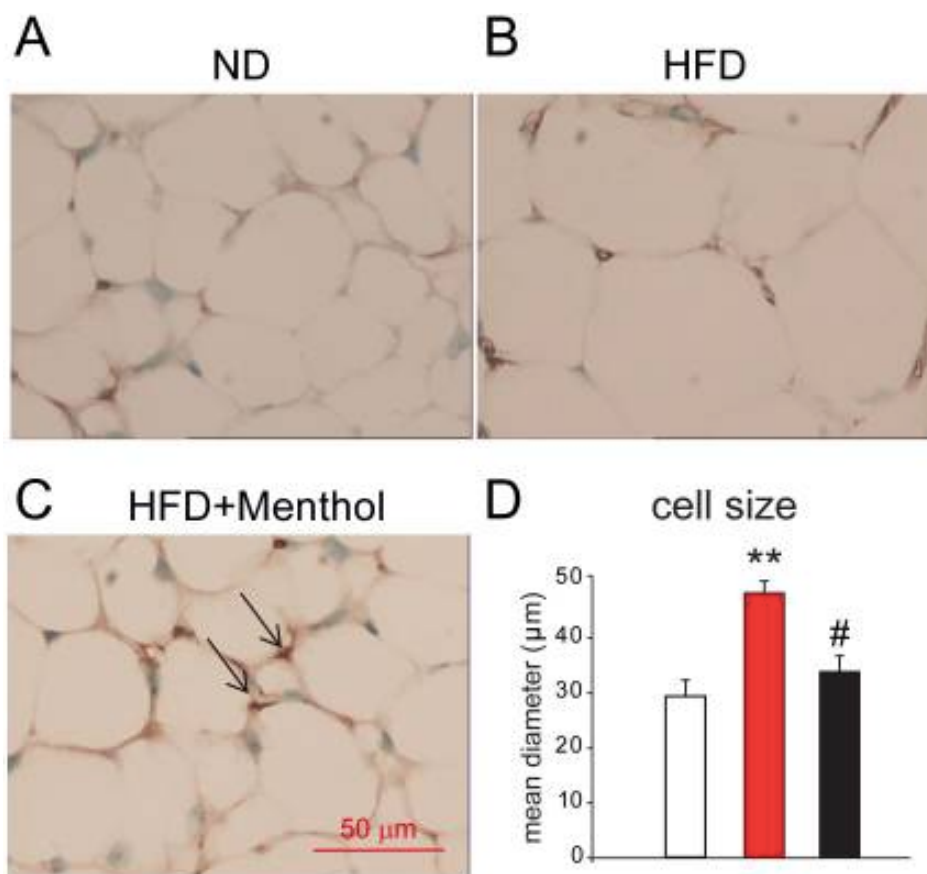


Figure 25 : résultats immuno-histochimiques par coloration de UCP1 dans la graisse blanche chez des souris nourries avec un régime riche en graisses avec ou sans traitement par menthol et chez des souris témoins nourries avec un régime normal.

Les souris traitées au menthol montrent une différence de poids significative par rapport au groupe de souris non traitées. Au microscope, on constate que le tissu adipeux ne présente pas les mêmes caractéristiques selon les groupes. Les adipocytes sont hyperplasiques dans le groupe de souris sans traitement au menthol, résultat d'un stockage des graisses accru suite au régime riche en graisses. De plus, dans ce même groupe, on ne retrouve pas la présence de la protéine découplante UCP1.

A l'inverse, dans le groupe de souris traitées au menthol, on remarque que les adipocytes présentent une morphologie plus proche des adipocytes bruns avec la présence de la protéine UCP1 (désignée par les flèches). Le diamètre moyen de l'adipocyte est beaucoup plus petit chez le groupe menthol et est quasiment similaire aux adipocytes des souris nourries avec un régime normal. Il n'y a alors pas de processus d'hyperplasie adipocytaire chez les souris traitées.

Cette étude suggère que le menthol alimentaire réduit l'obésité induite par un régime alimentaire riche en graisse en forçant le brunissement du tissu adipeux blanc par le recrutement d'adipocytes beiges.

Ces résultats ont été confirmés et étayés par Khare et al. dans une étude publiée en 2019 (81). Mais en plus, dans cette étude, les auteurs ont cherché à savoir quelle était la voie d'administration du menthol la plus pertinente (orale ou topique) pour obtenir un brunissement optimal des adipocytes blancs.

Pour cela, des souris ont été divisées en trois groupes. Le premier groupe de 3 souris est le groupe témoin. Le deuxième groupe de 9 souris reçoit du menthol par voie orale (200mg/kg) et le troisième groupe reçoit une application de menthol par voie cutanée (10% p/v).

Les résultats montrent une meilleure biodisponibilité du menthol par voie topique que par voie orale chez le modèle murin. Les raisons avancées sont notamment la proximité du tissu adipeux par rapport au site d'application ainsi que le caractère lipophile du menthol. De nouveaux paramètres liés au brunissement des adipocytes blancs ont également été mesurés, il s'agit du fer et du cuivre. Ces deux métaux sont des constituants essentiels de la membrane interne des mitochondries, impliqués dans la chaîne de transport d'électrons. Ainsi, l'implication du cuivre et du fer dans le métabolisme énergétique n'est pas surprenant. La couleur brune des adipocytes thermogéniques est donnée par le fer. Les résultats ont montré une augmentation significative des niveaux de fer et de cuivre après administration de menthol suggérant la aussi un brunissement des adipocytes par le menthol.

La littérature antérieure soutient ces résultats. Valente et al. ont réalisé une étude chez l'homme visant à comparer l'absorption et le métabolisme du menthol par voie topique *versus* voie orale (89). En plus des résultats évoqués par Khare et al., une des principales raisons est que le menthol par voie orale est beaucoup plus rapidement métabolisé (glucurono-conjugaison) par rapport à la voie cutanée faisant chuter la biodisponibilité du menthol *per os*. Dans cette même étude, quelques paramètres liés à la thermogénèse ont été mesurés comme le taux métabolique et la température rectale chez l'ensemble des 28 participants. Ces paramètres ont tous deux été augmentés mais de manière beaucoup plus significative dans le groupe ayant reçu le menthol par voie cutanée. Les auteurs concluent qu'une seule dose de menthol par voie cutanée (10mg/kg) a permis d'augmenter la thermogénèse et le taux métabolique chez l'homme. On peut noter que les participants n'ont signalé aucun inconfort, stress ou irritation cutanée.

Cette étude chez l'homme est intéressante car le rapport surface/ volume des souris les rend particulièrement sensibles aux variations de températures leur donnant la capacité d'augmenter drastiquement la thermogénèse.

Ces résultats fournissent des preuves montrant la capacité du menthol à induire un phénotype d'adipocyte brun au détriment du phénotype blanc faisant donc passer les adipocytes d'un état de stockage à un état de combustion des graisses. La voie cutanée semble être la plus pertinente en terme de dose/efficacité.

Il reste cependant des inconnues parmi lesquelles : l'éventuelle augmentation compensatoire de l'apport alimentaire sur le long terme ainsi que la fréquence optimale d'administration du menthol.

1.2. La question de l'autophagie

Sur la base des résultats précédents, Keylin et al. (90) ont cherché à évaluer le temps nécessaire aux adipocytes beiges induits par le menthol pour retrouver leurs caractéristiques antérieures afin de déterminer la fréquence d'administration optimale du menthol pour maintenir les adipocytes beiges.

Lorsque les adipocytes blancs sont soumis à une stimulation thermogénique, ces derniers expriment l'ensemble des caractéristiques d'un adipocyte brun et notamment la présence de mitochondries avec la protéine découplante UCP1. Lors du retrait de ce stimulus, les adipocytes beiges perdent leur potentiel thermogénique assez rapidement (Fig 26).

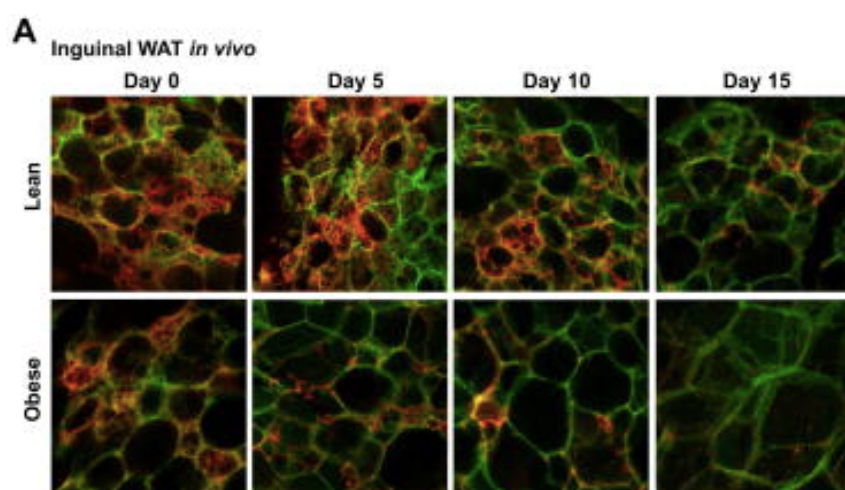


Figure 26 : images d'adipocytes avec coloration d'UCP1 (rouge), après retrait de stimulation thermogénique chez la souris obèse avec régime riche en graisse et souris normal avec régime classique (90).

Il semblerait que chez l'individu obèse, cette tendance s'opère plus rapidement, ce qui pourrait poser problème lorsque l'on considère la population ciblée.

L'autophagie, du Grec « se manger soi-même », fait référence à la digestion d'une partie de la cellule par ses propres lysosomes après activation d'une cascade de signalisation complexe.

Physiologiquement, ce processus est à l'origine du maintien de l'homéostasie cellulaire et de la différenciation cellulaire.

La transition d'un adipocyte beige thermogénique à un adipocyte blanc fait l'objet d'un réarrangement cytoplasmique, le nombre de mitochondries diminue de façon significative. On parle alors d'autophagie ciblée, la mitophagie (Fig 27).

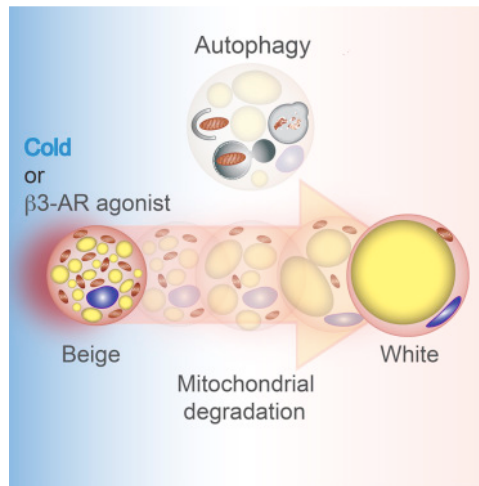


Figure 27 : aspects schématiques du rôle de l'autophagie dans la différenciation tardive (90).

La présence de mitochondries joue un rôle capital dans la thermogénèse puisqu'elles font état de la présence de la protéine UCP1 dans leur membrane interne. L'autophagie est à l'origine de la diminution du nombre de mitochondrie par le biais du réarrangement cytoplasmique.

La mitophagie dans le tissu adipeux a été évaluée chez l'homme et chez la souris, montrant que celle-ci se trouve dérégulée à la hausse chez les sujets obèses. En lien avec ce constat, la cinétique de transition des adipocytes de beiges à blancs est accélérée chez les rongeurs obèses avec une quasi disparition des adipocytes beiges à J+5. Ces résultats ont été confirmés dans plusieurs autres études.

Une association de traitement menthol/ inhibiteur de mitophagie pourrait être intéressante et permettre aux individus obèses d'assurer la pérennité des adipocytes thermogéniques induits. Ceci étant, les études indiquent que les effets indésirables d'une administration chronique de menthol semblent être minimes (81). En l'absence d'inhibiteur de mitophagie, les résultats indiquent que l'administration de menthol devra être renouveler au moins tous les 5 jours pour permettre de conserver des adipocytes ayant le phénotype beige. La transition du phénotype beige vers le phénotype blanc n'étant pas irréversible.

2. L'huile essentielle de cannelle : focus sur le cinnamaldéhyde

Une des techniques traditionnellement utilisée pour faire perdre du poids consiste à limiter les apports. Deux études, l'une parue en 2012 (91) et l'autre en 2013 (92), ont permis de mettre en lumière des dysfonctionnements nerveux et hormonaux à l'origine de l'hyperphagie chez le sujet obèse.

La première étude indique que le vieillissement du système nerveux entérique (SNE) chez la personne obèse se trouve ralenti. En cause, les régimes alimentaires riches en graisse et en sucre. Il en résulte que l'inhibition du vieillissement du SNE empêche la destruction des neurones myentériques. Trop nombreux et trop efficaces, ces neurones accélèrent la durée de vidange gastrique inhibant les signaux de satiété provoqués par la distension stomacale. Cela provoque ainsi une hyperphagie. Cette accélération de la vidange gastrique chez l'homme obèse est documentée par la littérature (93).

La deuxième étude indique que l'hyperphagie chez l'homme obèse est aussi la conséquence d'une immunoglobuline IgG réactive à la ghréline augmentant l'effet orexigène de cette dernière et empêchant sa dégradation.

Outre l'action orexigène de la ghréline, nous savons également que cette hormone accélère la vidange gastrique ce qui pose problème compte tenu de l'inhibition de sa dégradation chez le sujet obèse.

La ghréline pourrait être une cible potentiellement intéressante de lutte contre l'obésité. Nous connaissons son rôle dans l'hyperphagie chez le sujet obèse et son rôle dans l'accélération de la vidange gastrique, phénomènes qui contribuent au développement de l'obésité. Prises ensemble, ces deux constatations révèlent l'intérêt d'une modulation de la sécrétion de ghréline.

En marge de ces découvertes, l'intérêt grandissant concernant les canaux TRP a permis aux recherches de proposer un candidat-ligand du canal TRPA1, le cinnamaldéhyde, issu de l'huile essentielle de cannelle, pour contrecarrer ces anomalies à l'origine d'une tendance à la suralimentation.

La cannelle est une épice connue pour ses qualités médicinales depuis l'antiquité. Son utilisation en tant qu'agent antidiabétique chez l'homme est confirmée par de nombreux articles de littérature (94) (95) (96) (97). En marge de ces études, les auteurs ont également relevé l'intérêt de la cannelle sur certains caractères anthropométriques des participants et en particulier sur la réduction de masse corporelle. Afin d'étudier plus précisément les mécanismes sous-jacents à cette découverte, le cinnamaldéhyde, composant majoritaire de l'huile essentielle de cannelle (65% à 90% du total) a été largement décrit dans le cadre de recherches sur de potentiels agents anti-obésité. La récente découverte des canaux TRPA a permis de comprendre le fonctionnement du cinnamaldéhyde, agoniste TRPA1, sur cette pathologie.

Dans une étude publiée en 2015 dans la revue *Scientific Reports*, Camacho et al. ont étudié le cinnamaldéhyde et ont pu remarquer pour la première fois un des mécanismes anti-obésité de ce composé, mettant en lumière une altération de la sécrétion de ghréline ainsi qu'une diminution de la durée de la vidange gastrique par activation de TRPA1 (98).

Cette étude menée *in vivo* sur modèle murin, visait ainsi à déterminer si le cinnamaldéhyde affectait l'apport alimentaire et la vidange gastrique *via* la modulation de la sécrétion de ghréline, dans le but de diminuer le poids corporel.

Dans un premier temps, les auteurs ont mesuré par RT-PCR l'expression des gènes codant pour TRPA1 et pour la ghréline dans différents tissus. Les résultats montrent que ces deux gènes ont des profils d'expression similaires avec une expression majeure dans l'estomac (Fig.28).

Les récepteurs TRPA1 sont particulièrement présents dans la partie pylorique de l'estomac où se localise la majeure partie de la sécrétion de ghréline. Une hypothèse serait que TRPA1 aurait une action sur le contrôle de la sécrétion de ghréline.

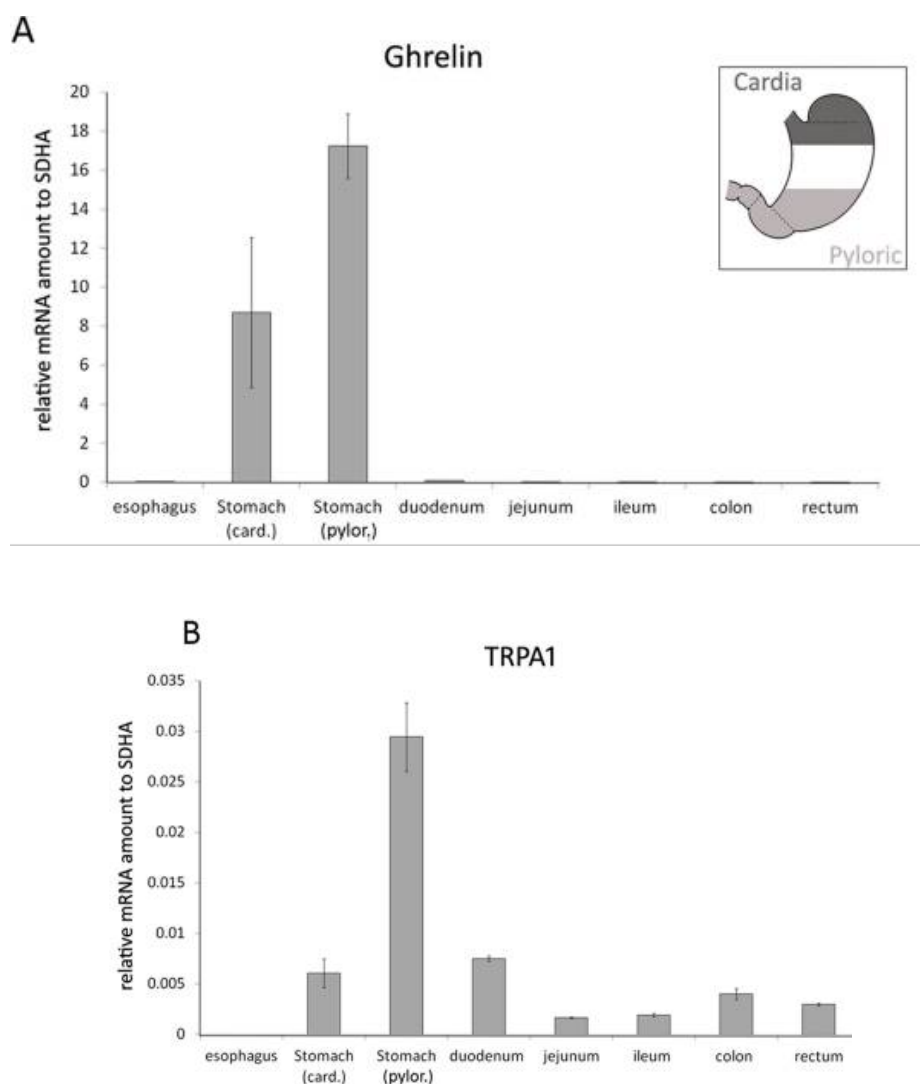


Figure 28 : distribution des ARNm de la ghréline et de TRPA1 par qRT-PCR

Pour évaluer l'effet du cinnamaldéhyde sur la sécrétion de ghréline, des expériences *in vitro* ont été menées sur la lignée cellulaire MGN3-1 qui est issue de cellules productrices de ghréline dérivées de l'estomac et qui expriment TRPA1. Après 4 heures de traitement avec une dose de 100 μ M de cinnamaldéhyde sur la lignée MGN3-1, l'octanoyle ghréline et la ghréline totale se retrouvent dans des concentrations significativement plus basse (-44%) par rapport aux conditions témoins dans la lignée MGN3-1. Le blocage de TRPA1 par un antagoniste partiel diminue de 12% l'efficacité du cinnamaldéhyde sur la sécrétion de ghréline ce qui montre le rôle de ce canal dans la modulation de la sécrétion de l'hormone orexigène. Le mécanisme d'action exact de cette diminution de sécrétion de la ghréline par activation du canal TRPA1 *via* le cinnamaldéhyde n'est cependant pas encore déterminé.

De façon à évaluer le potentiel thérapeutique du cinnamaldéhyde, une dose unique de cinnamaldéhyde de 250mg/kg a été administrée à un groupe de souris et la quantité de nourriture absorbée a été évaluée en comparaison avec un groupe de souris témoin. La figure 29 montre qu'une dose unique de cinnamaldéhyde a permis de réduire significativement la quantité de nourriture absorbée avec une compensation dès 8h.

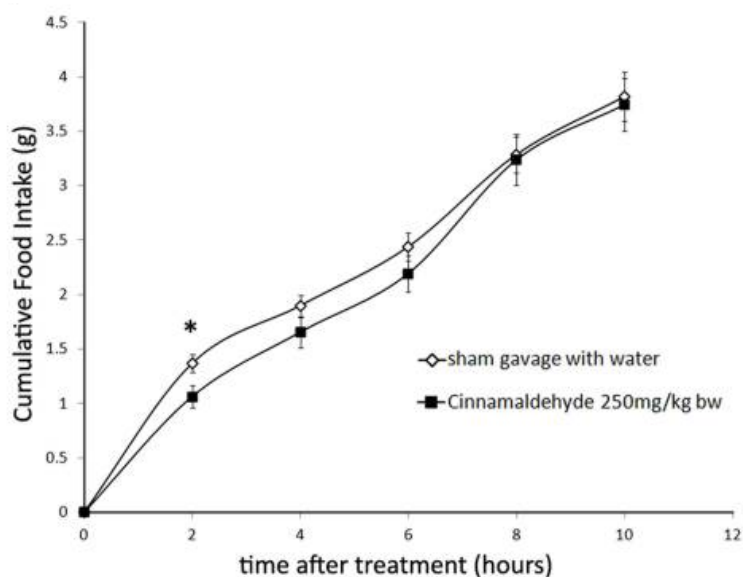


Fig. 29 : effet du gavage de cinnamaldéhyde sur la consommation alimentaire à court terme chez la souris

Le comportement alimentaire des souris a donc été modifié par l'administration de cinnamaldéhyde. Il peut être envisagé que ce résultat soit en lien avec une diminution de sécrétion de ghréline par activation de TRPA1 mais aussi par une modification de la vitesse de vidange gastrique.

Il s'agit d'un paramètre important puisque comme nous l'avons vu, la vitesse de vidange gastrique se trouve anormalement rapide chez le sujet obèse et son ralentissement pourrait constituer une approche intéressante. Plusieurs études (98) (99) (100) mettent en avant la capacité du cinnamaldéhyde à réduire le temps de vidange gastrique permettant de rétablir la sensation de satiété indispensable à la régulation du métabolisme énergétique. Chez des souris *knock-out* pour le gène TRPA1 (-/-), l'administration de cinnamaldéhyde ne produit aucun effet significatif concernant la durée de vidange gastrique confirmant bien le rôle de TRPA1 dans le contrôle de la motilité gastrique *via* la modulation de la sécrétion de ghréline.

D'autres résultats viennent corroborer les observations précédentes. En effet, la masse corporelle mesurée après 5 semaines d'administration journalière de cinnamaldéhyde est significativement plus basse que la masse corporelle mesurée chez le groupe témoin (Fig. 30).

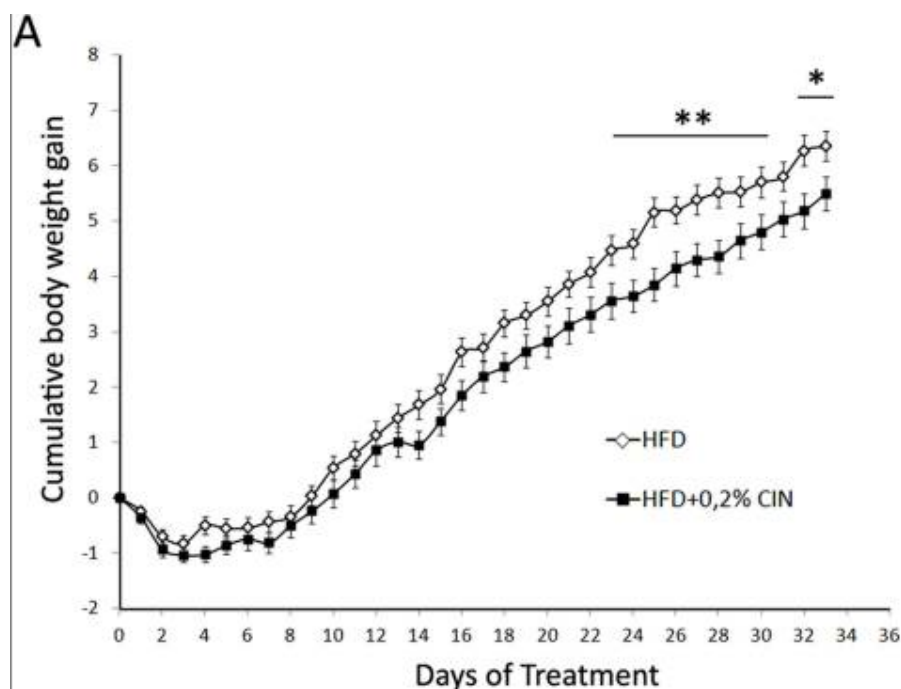


Fig. 30 : effet de la prise chronique de 0,2% de cinnamaldéhyde inclus dans le régime alimentaire de souris obèses sur la prise de poids

L'ensemble de ces résultats montre la capacité du cinnamaldéhyde à diminuer la sécrétion de ghréline via l'activation du canal TRPA1 qui *de facto* entraîne une diminution de la durée de vidange gastrique. Les auteurs concluent que le cinnamaldéhyde est un candidat potentiel pour réduire la masse grasse.

Ces résultats sont partiellement confirmés par Kim et al. dans une étude *in vivo* réalisée chez la souris (101). Dans cette étude, les auteurs ont expliqué la diminution de la durée de vidange gastrique du cinnamaldéhyde par une augmentation de sécrétion du peptide YY connu pour réguler la satiété et pour freiner la vidange gastrique.

Pour parvenir à ce résultat, les chercheurs ont mesuré les taux plasmatiques de peptide YY chez la souris. Ces souris sont réparties en 5 groupes (un groupe témoin et quatre groupes recevant des doses différentes en cinnamaldéhyde (0,1 ; 1,0 ; 10 ; 80 mg/kg). Une mesure réalisée à 15 minutes après traitement a révélé des taux plasmatiques de peptide YY significativement augmentés (Fig.31)

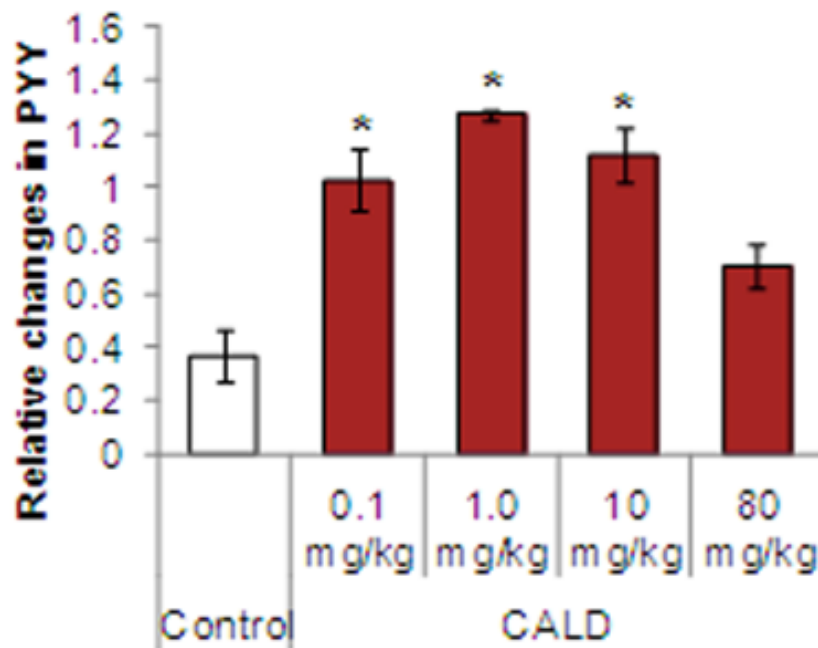


Figure 31 : effet du cinnamaldéhyde (CALD) sur les taux plasmatiques de peptide YY

Ces mêmes doses de cinnamaldéhyde ont ensuite été utilisées pour évaluer le comportement de la vidange gastrique. Quinze minutes après l'administration de cinnamaldéhyde, le remplissage de l'estomac a été mesuré. Une dose de 4,77 mg/kg a permis de conserver 50% de la quantité totale de nourriture dans l'estomac. Pour confirmer ces résultats, le cinnamaldéhyde a été remplacé par un bloqueur des canaux TRPA1 utilisé dans les mêmes conditions que précédemment. Aucune modification de la vidange gastrique n'a alors été relevée, ce qui confirme le rôle du cinnamaldéhyde dans le contrôle de la vidange gastrique.

Qu'en est-il de la pertinence de ces études ? Sur la base du succès de la chirurgie bariatrique pour le traitement de l'obésité, (la réussite du pontage gastrique dans le contrôle du poids a en effet été attribuée en partie à une réduction des concentrations sanguines de ghréline), de nouvelles approches thérapeutiques, comme par exemple le développement de vaccin anti-ghréline, visant à diminuer la sécrétion de ghréline, sont envisagées, ce qui permettrait de limiter l'utilisation de la chirurgie bariatrique.

Les résultats de Kim et al. concernant le cinnamaldéhyde et le peptide YY restent à être confirmés mais offrent une piste intéressante.

Les études menées chez l'homme portant sur les agonistes de TRPA1 comme le cinnamaldéhyde montrent des résultats satisfaisants (102). Toutefois, une méta-analyse sur les résultats disponibles concernant le cinnamaldéhyde et son rôle dans la diminution de la masse grasse serait la bienvenue.

3. Huile essentielle d'Origan compact : focus sur le carvacrol

Cette huile essentielle est composée majoritairement de carvacrol, à hauteur de 70% du total. Ce phénylpropanoïde, isomère du thymol, a été étudié par Emery et al. dans un article paru en 2015 dans la revue *Diabète* pour ses propriétés facilitant la libération du *glucagon-like-peptide I* (GLP1). Les analogues du GLP1 sont actuellement utilisés dans le traitement du diabète de type II.

En marge de l'utilisation pour cette indication, les analogues du GLP1 ont montré une réduction de l'IMC des patients, un effet « secondaire » bénéfique et inattendu. Dès lors, la FDA a autorisé en 2014, le liraglutide, analogue du GLP1, dans l'indication « obésité sans diabète associé ».

Dans cette optique et sur la base de résultats précédents (103), Emery et al. ont donc réalisé une étude *in vitro* sur cellules murines dans le but de déterminer si le carvacrol pouvait stimuler la libération de GLP1. L'objectif était de choisir un composé naturel fréquemment présent dans les aliments que nous mangeons pour tenter de développer un nutraceutique efficace dans le traitement de l'obésité.

Ainsi, les auteurs ont montré par PCR quantitative que le canal TRPA1, dont le carvacrol est un ligand, était fortement exprimé dans les cellules L de l'iléon murin traitées avec une dose de 50 μ m de carvacrol. Les auteurs ont pu relever, en parallèle, une forte augmentation de calcium qui a été complètement inhibée après le blocage de TRPA1 signant la présence de TRPA1 dans les cellules L de l'iléon murin.

La sécrétion de GLP1 a été ensuite mesurée sur des cellules GLUTag. Ces cellules sont largement utilisées pour la compréhension des mécanismes des sécrétions entéro-endocrines dont l'incrétine GLP1. 50 μ g de carvacrol ont été ajoutés avec et sans bloqueur de TRPA1. Puis, la même quantité de carvacrol a été utilisée sur ces mêmes cellules GLUTag TRPA1+/+ et TRPA1-/. On peut constater (Fig. 32, Fig.33) que la sécrétion de GLP1 est significativement plus élevée après ajout de carvacrol. Cette augmentation n'est pas observée en présence du bloqueur de TRPA1. Il en va de même pour les cellules TRPA1+/+ et TRPA1-/.

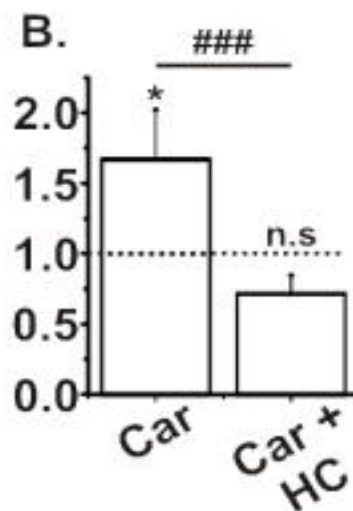


Figure 32 : effet du carvacrol avec et sans bloqueur TRPA1 (HC) sur la sécrétion de GLP1

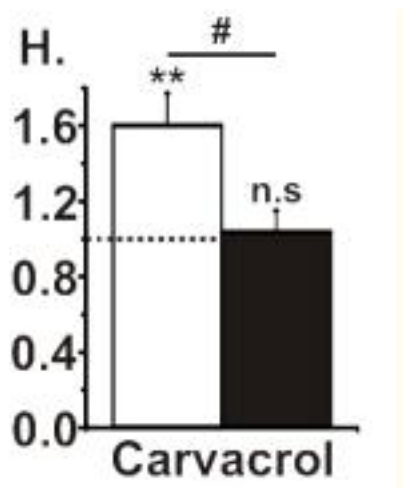


Figure 33 : effet du carvacrol sur des cellules GLUTag TRPA1 +/+ et TRPA1 -/-

Les auteurs suggèrent que l'activation de TRPA1 provoque une dépolarisation de la membrane, une décharge de potentiel d'action et une entrée de calcium à l'origine de la sécrétion de GLP1.

L'ensemble de ces résultats permet d'envisager une stratégie thérapeutique prometteuse à base de carvacrol ou autre agoniste TRPA1 dans le but de faciliter la sécrétion de GLP1 participant à la sensation de satiété et à la diminution de la durée de vidange gastrique. Une telle stratégie devra peut-être être accompagnée d'inhibiteurs des dipeptidyl-peptidase 4 à l'origine de l'inactivation de GLP1.

4. L'huile essentielle de pamplemousse

4.1. Description et propriétés

L'huile essentielle de pamplemousse est en très grande majorité composée de monoterpènes à raison de 87,4% de sa composition totale. On retrouve parmi ces monoterpènes l' α -limonène qui représente 98,7% du total des monoterpènes de cette HE. En bien plus petites proportions, on retrouve des sesquiterpènes comme le caryophyllène (1%) et la nootkatone (2%) (104).

L' α -limonène est couramment utilisé dans l'industrie agroalimentaire et cosmétique en tant qu'additif alimentaire et pour son parfum. En pharmacologie, il possède des propriétés antibactériennes, anti-inflammatoires et psychotoniques. On lui prête également des activités chimiopréventives et anti-tumorales potentielles en inhibant la croissance tumorale (105).

Le caryophyllène est présent dans de nombreuses huiles essentielles et il est retrouvé en quantité importante dans l'HE de clou de girofle à laquelle il donne son odeur caractéristique. Sa principale propriété est anti-inflammatoire en bloquant la synthèse de prostaglandine en inhibant la cyclooxygénase (14).

La nootkatone se retrouve majoritairement dans l'huile essentielle de pamplemousse mais aussi en plus faible quantité dans les huiles essentielles d'autres agrumes comme la bergamote, le citron, l'orange et la mandarine.

C'est un agent insecticide puissant reconnu par l'Institut national de santé publique des Etats Unis, la CDC. Au-delà de ses propriétés insecticides, la nootkatone est très étudiée pour son activité de prévention dans l'obésité et le diabète de type II.

4.2. Obésité et nootkatone

Murase et al. (106) sont les premiers, en 2010, à caractériser le potentiel de la nootkatone dans la prévention de l'obésité. Leur article, publié par la Société américaine de physiologie, montre par quels mécanismes ce sesquiterpène stimule le métabolisme énergétique du corps à l'origine de la perte de masse corporelle.

Les auteurs ont cherché à déterminer un agent naturel capable d'activer la protéine kinase AMP dépendante (AMPK), enzyme découverte en 1975 et notamment responsable de la régulation du métabolisme énergétique et de la prise alimentaire. Ces propriétés font de l'AMPK une cible pharmacologique dans le traitement du diabète et de l'obésité.

Rappel : rôles et mécanismes d'actions de l'AMPK

Les rôles physiologiques de l'AMPK sont nombreux. Notamment, cette enzyme a pour mission de réajuster la balance énergétique cellulaire modélisée par le ratio ATP/AMP, en cas de modification environnementale et notamment un stress énergétique comme un manque de glucose dans le sang, l'exercice physique, l'ischémie ou l'hypoxie. Le but étant d'assurer la survie de l'organisme et donc de favoriser sa croissance.

En effet, chez la levure *Saccharomyces cerevisiae*, la perte d'activité de l'AMPK provoque l'incapacité de croissance en l'absence de glucose.

Pour parvenir à maintenir un ration ATP/AMP satisfaisant pour la cellule, l'AMPK contrôle le métabolisme du glucose et des lipides (107).

En inhibant l'acétyl-CoA carboxylase (ACC), l'AMPK est responsable de l'inhibition de la synthèse des acides gras dans les tissus lipogéniques comme le foie et le tissu adipeux. En effet, l'ACC permet de catalyser la transformation de l'acétyl-CoA en malonyl-CoA ce qui constitue la toute première réaction de synthèse des acides gras. D'autre part le malonyl-CoA empêche le transport des acides gras du cytosol vers la mitochondrie pour son oxydation. Enfin, il a été démontré que l'AMPK est un facteur favorisant la biogénèse mitochondriale musculaire par l'activation du facteur de transcription PGC-1 α , ce qui augmente la capacité d'oxydation des acides gras. Par ces mécanismes d'actions, le fait d'activer l'AMPK permet d'engendrer une déplétion lipidique au niveau des tissus lipogéniques.

L'AMPK régule aussi la balance énergétique en participant à la régulation glucidique. L'activation de l'AMPK favorise le transport du glucose insulino-dépendant dans les organes qui en consomment, comme par exemple le muscle squelettique. Puis, lorsque le glucose est capté par ce dernier, il est immédiatement oxydé plutôt que transformé en glycogène grâce à l'inhibition de la glycogène synthase par l'AMPK.

De cette façon, l'activation de l'AMPK permet de diminuer l'insulinorésistance et les triglycérides contenus dans le tissu adipeux à l'origine du développement de la masse grasse. Pour illustrer cela, la déplétion de l'AMPK chez la souris provoque une insulinorésistance, une hypertriglycéridémie et une sensibilité accrue aux effets délétères d'un régime riche en graisse, ce qui correspond à un phénotype caractéristique du syndrome métabolique chez l'homme.

Ces propriétés intéressantes concernant l'AMPK ont été le point de départ des études de Murase et al. qui se sont plongés dans la recherche de composés bioactifs de cette enzyme en vue d'obtenir un candidat potentiel pour le traitement de maladie métabolique comme le diabète et l'obésité. La nootkatone s'est révélée être un candidat naturel prometteur pour en faire un composant alimentaire tel qu'un nutraceutique dans le but de traiter ces maladies.

Les chercheurs ont mené des études *in vitro* sur des lignées cellulaires murines mais aussi *in vivo*, toujours chez la souris. Sur des cellules musculaires (C2C12) et hépatiques (Hepa 1-6) de souris, l'activité de l'AMPK a été mesurée en déterminant la phosphorylation de l'enzyme par le biais d'un anticorps anti-phospho-AMPK 30 minutes après ajout de différentes concentrations de nootkatone. Les résultats obtenus montrent une augmentation de la phosphorylation de cette enzyme de façon dose dépendante dans les cellules hépatiques et musculaires (Fig.34).

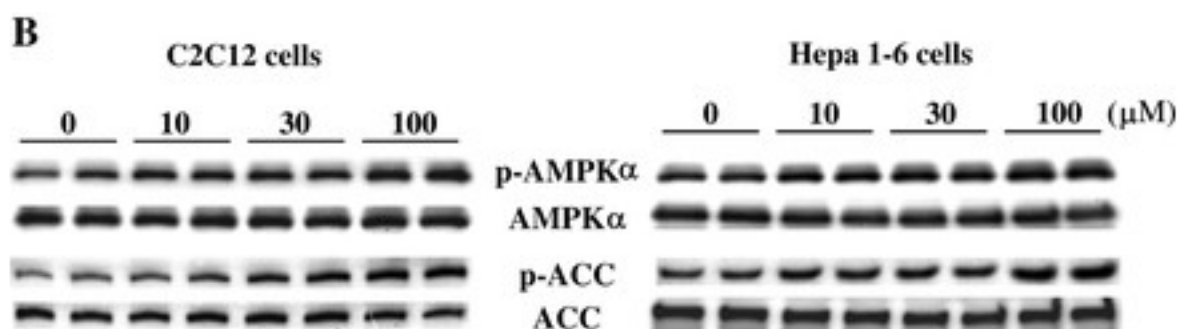


Figure 34 : transfert du western blot réalisé montrant une augmentation significative de la phosphorylation de l'AMPK, confirmé par la phosphorylation de l'ACC, un substrat en aval de l'AMPK

Ces résultats indiquent que la nootkatone active l'enzyme APMK en la phosphorylant ce qui conduit à la phosphorylation de l'ACC et donc son inactivation. La synthèse d'acide gras est ainsi inhibée.

Ces résultats ont été confirmés par des expériences *in vivo* chez la souris après administration unique de 200mg/kg de nootkatone. L'activité de l'AMPK médiée par la nootkatone est significativement augmentée dans les cellules du muscle squelettique ainsi que dans les cellules hépatiques avec un pic d'activité à 60 minutes après administration. L'activité de l'AMPK diminue ensuite progressivement.

La phosphorylation de l'AMPK étant régulée par le rapport ATP/AMP cellulaire, les auteurs ont étudiés *in vitro* l'effet de la nootkatone sur ce rapport. Les résultats montrent que celui-ci se trouve significativement augmenté en présence de nootkatone. Ceci est en faveur d'une activation de l'AMPK.

De précédentes études (108) (109) ont montré qu'en parallèle de l'inhibition de la synthèse des acides gras par l'activation de l'AMPK, cette enzyme, une fois activée, augmente l'expression de PGC1-α favorisant la biogénèse mitochondriale à l'origine de l'oxydation des acides gras.

S'agissant là d'un mécanisme intéressant pour diminuer le stockage des acides gras dans les adipocytes, Murase et al. ont analysé l'effet de la nootkatone sur l'expression de PGC1- α favorisant la biogénèse mitochondriale à l'origine de l'oxydation des acides gras. *In vitro*, l'ajout de nootkatone augmente le taux d'ARNm de PGC1- α . Son expression est diminuée lorsqu'est ajouté un inhibiteur de l'AMPK, STO-609. Ces résultats indiquent que l'augmentation de l'expression de PGC1- α induite par la nootkatone est bien médiée par l'AMPK.

Enfin, pour donner un sens pratique à ces résultats quant à l'utilisation de la nootkatone dans le traitement de l'obésité et de ses maladies associées, les auteurs ont mesuré, sur un modèle murin, trois aspects indissociables d'un phénotype obèse :

- le métabolisme énergétique
- le stockage des acides gras
- la prise de poids et la prise de nourriture

Le test de mesure du métabolisme énergétique a été réalisé *in vivo* et les résultats sont obtenus par calorimétrie indirecte. Les 8 souris ont été choisies pour avoir, avant le test, un métabolisme énergétique identique de l'une à l'autre dans le but de minimiser les biais dans les résultats obtenus. Après une acclimatation de deux jours dans une chambre, les souris ont été privées de nourriture pendant 3 heures puis 200mg/kg de nootkatone leur ont été administré. Le groupe témoin correspond à ces mêmes souris dans les mêmes conditions à J+7 sans administration de nootkatone. La consommation maximale d'oxygène (VO₂) a été analysée. Dans les 3 premières heures après administration de nootkatone, la VO₂ est significativement augmentée ce qui montre une augmentation du métabolisme énergétique et une capacité d'endurance améliorée.

Pour analyser le devenir des acides gras, les auteurs ont mesuré l'oxydation de l'acide palmitique chez la souris. L'acide palmitique est l'acide gras le plus présent chez les organismes vivants, animaux et plantes confondus. La nootkatone a augmenté de manière dose dépendante l'oxydation de l'acide palmitique (Fig. 35)

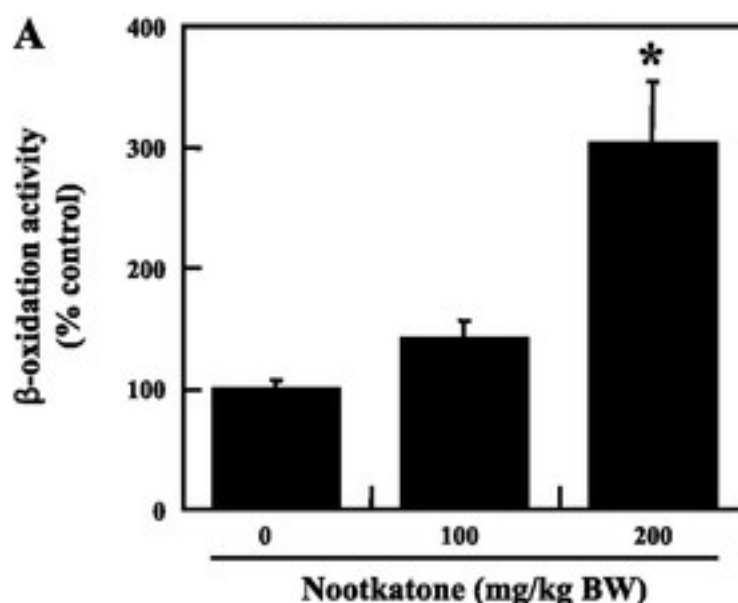


Figure 35 : effet dose dépendant de la nootkatone sur l'oxydation de l'acide palmitique chez la souris

Enfin, pour analyser l'effet de la nootkatone sur la prise de poids, 3 groupes de souris ont été soumis pendant 18 semaines à trois régimes alimentaires différents : un régime riche en graisse, un régime pauvre en graisse et un régime riche en graisse auquel est ajoutée différentes concentrations de nootkatone. Le poids des animaux est mesuré tous les jours pendant 18 semaines. Les résultats montrent une atténuation de la prise de poids par un régime alimentaire riche en graisse lorsqu'on lui ajoute de la nootkatone (Tableau 23). Ces résultats indiquent que la nootkatone a supprimé de manière efficace l'accumulation de graisse corporelle.

Tableau 23 : effets de la nootkatone sur le poids corporel, l'accumulation de graisse corporelle et les composants sériques chez les souris

			Haute teneur en matières grasses + nootkatone (%)		
			0,1	0,2	0,3
Poids corporel initial, g	22,8 ± 1,3	23,0 ± 1,0	22,6 ± 0,7	22,7 ± 0,9	22,4 ± 1,2
Poids corporel final, g	35,8 ± 2,8 *	43,2 ± 3,7	36,8 ± 3,9 *	36,4 ± 2,7 *	33,0 ± 2,6 *
Apport alimentaire total, kcal	1576	1711	1553	1602	1619
Efficacité alimentaire, g / kcal	0,00829	0,0118	0,00903	0,00856	0,00657
Poids du foie, g	1,40 ± 0,06 *	1,86 ± 0,13	1,60 ± 0,06	1,66 ± 0,05	1,54 ± 0,04 *
Poids relatif du foie, g / BW	0,039 ± 0,001	0,043 ± 0,003	0,044 ± 0,001	0,046 ± 0,001	0,047 ± 0,001
Graisse épидидymaire, g	1,23 ± 0,13 *	1,85 ± 0,08	1,74 ± 0,12	1,49 ± 0,16	0,81 ± 0,13 *
Graisse rétro-péritonéale, g	0,36 ± 0,04 *	0,60 ± 0,03	0,49 ± 0,03	0,41 ± 0,04 *	0,23 ± 0,05 *
Graisse périrénale, g	0,20 ± 0,02 *	0,42 ± 0,04	0,27 ± 0,02 *	0,22 ± 0,02 *	0,12 ± 0,02 *
Lipides totaux, g #	1,79 ± 0,18 *	2,90 ± 0,09	2,49 ± 0,17	2,11 ± 0,22 *	1,16 ± 0,20 *
Triglycéride, mg / dl	85,4 ± 4,7	78,3 ± 3,7	55,9 ± 4,5 *	46,5 ± 3,3 *	44,5 ± 2,8 *
Cholestérol total, mg / dl	114,2 ± 10,1 *	171,1 ± 7,2	140,8 ± 4,5 *	136,4 ± 3,2 *	115,8 ± 9,0 *

Grâce à l'ensemble de ces résultats, Murase et al. ont montré que la nootkatone est un candidat intéressant en tant que nutraceutique chez le sujet obèse en mimant l'exercice physique par l'augmentation du métabolisme énergétique médié par l'activation de l'AMPK. De plus, l'augmentation de la biogénèse mitochondriale par l'induction de PGC1- α améliore les performances physiques. Ces données montrent non seulement un intérêt dans la réduction de graisse corporelle mais aussi au maintien des performances physiques ainsi que la réduction des pathologies associées comme le diabète de type II.

Enfin, il est intéressant de noter que les auteurs ont aussi mesuré les transaminases hépatiques, marqueurs des lésions hépatiques, cardiaques et musculaires. La nootkatone n'a pas eu d'effet sur ces transaminases, ce qui permet d'écarter une éventuelle toxicité sur ce paramètre.

Depuis cette publication, d'autres études (110) (111) sur la nootkatone confirment ces résultats prometteurs.

5. L'huile essentielle de genévrier de Phénicie

5.1. Description et propriétés

L'huile essentielle de genévrier de Phénicie est majoritairement composée d' α -pinène puisque ce monoterpène constitue environ 70 à 75% de sa composition. Selon la sous-espèce, on retrouve en plus ou moins grande quantité le δ -3-carène (20,64 %) et le limonène (14,56 %) accompagnés d'autres constituants avec des pourcentages moins importants : acétate d' α -terpényl (6,80 %), β -pinène (4,65 %), terpinolène (4,12 %) et α -phellandrène (2,19 %) (112).

L'huile essentielle de genévrier est recherchée pour sa forte teneur en α -pinène qui lui confère des propriétés intéressantes pour l'arbre respiratoire. En effet, cette huile essentielle permet la détersion des mucosités en cas d'hypersécrétion bronchique. Elle possède aussi des propriétés antimicrobiennes à la fois sur certaines bactéries et sur certains champignons. Mis à part ces propriétés connues, l'huile essentielle de *J. Phoenicea* est étudiée pour son activité d'inhibition de la lipase pancréatique et de l' α -amylase.

La lipase pancréatique et l' α -amylase sont deux cibles thérapeutiques très intéressantes dans la lutte contre l'obésité. Ainsi, l'orlistat, seul médicament ayant l'autorisation de mise sur le marché en France ayant pour indication le traitement de l'obésité, inhibe l'activité de la lipase pancréatique. L'acarbose, un médicament indiqué dans le traitement du diabète de type II, est quant à lui un inhibiteur de l' α -amylase.

L'inhibition conjointe de ces deux cibles thérapeutiques pourrait constituer un traitement intéressant contre l'obésité et l'insulinorésistance associée.

5.2. Obésité et HE de genévrier de Phénicie

Compte tenu des effets indésirables retrouvés avec l'orlistat, de nombreuses études (113) (114) (115) se sont déjà attachées à identifier des agents naturels ayant la capacité d'inhiber la lipase pancréatique. Les inhibiteurs naturels de la lipase gastrique sont d'origine microbienne, comme pour le principe actif de l'orlistat, et d'origine végétale. Keskes et al. ont publié une étude (116) visant à comparer l'effet de l'orlistat *versus* l'huile essentielle de genévrier de Phénicie.

Rappels : rôles et mécanismes d'action de la lipase pancréatique

Comme son nom l'indique, la lipase pancréatique est une enzyme produite par le pancréas permettant l'absorption des graisses. En effet, la lipase pancréatique remplit une fonction clef puisqu'elle hydrolyse, dans le duodénum, les triglycérides du chyme issus de l'estomac pour être absorbés par la bordure en brosse des entérocytes.

En l'absence de cette enzyme, les triglycérides ne sont pas hydrolysés en acides gras et ne sont pas absorbés au cours du processus d'absorption du bol alimentaire.

La figure 36 illustre le rôle clé de la lipase pancréatique dans l'absorption et par conséquent le stockage des graisses.

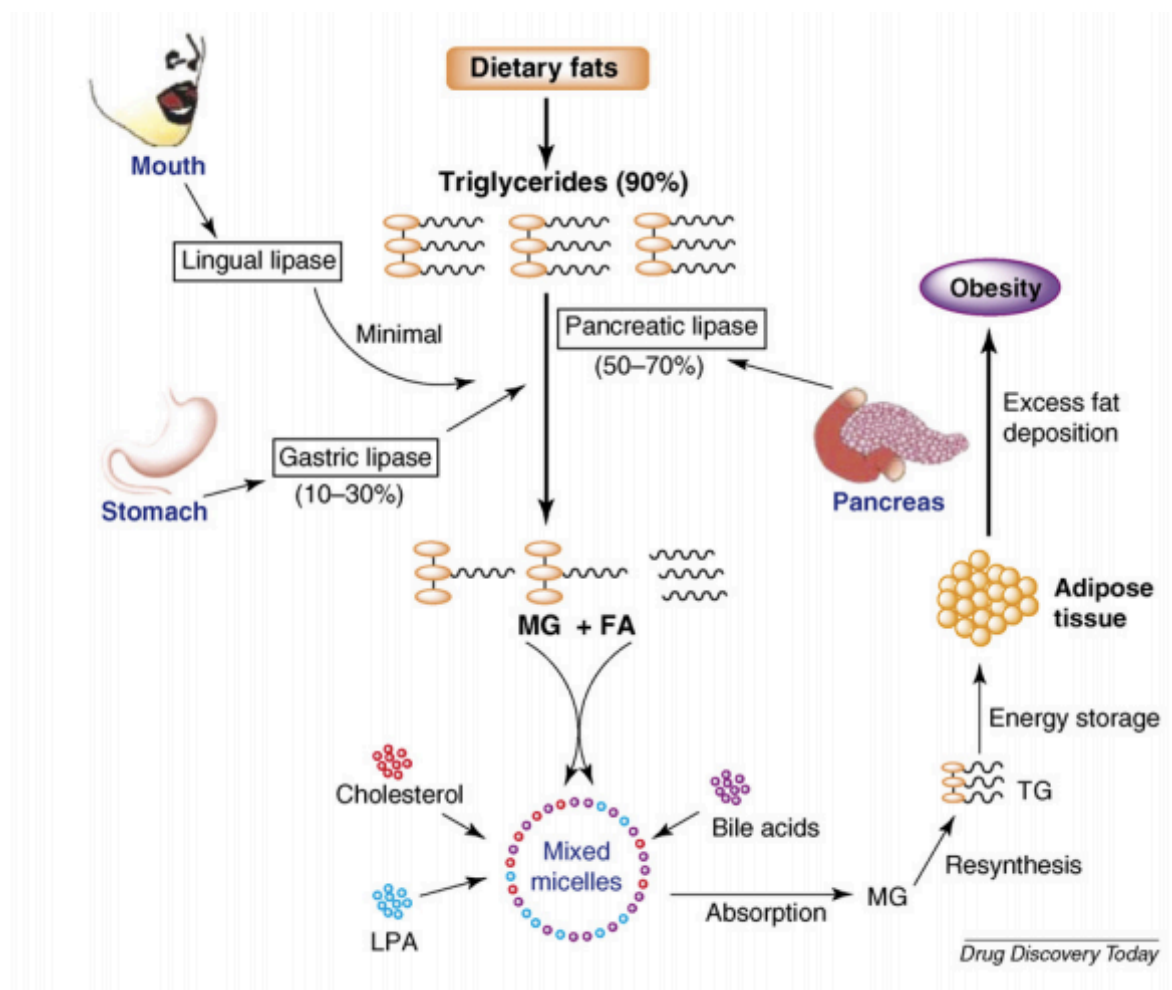


Figure 36 : rôle de la lipase pancréatique dans l'absorption des graisses (117)

Ces propriétés sont intéressantes car on pourrait imaginer un additif alimentaire couplé à la nourriture riche en graisse pour en limiter son absorption et ainsi limiter l'hypertrophie et l'hyperplasie des adipocytes. C'est dans cet optique que Keskes et al. ont travaillé sur l'activité anti-lipase de l'huile essentielle de genévrier de Phénicie.

Les tests ont été réalisés *in vitro*. Ils comparent les effets de différentes concentrations d'huile essentielle sur l'activité de la lipase pancréatique en mesurant la vitesse de réaction de cette enzyme. Les résultats révèlent un pourcentage d'inhibition de 94,53% (Tableau 24) avec une concentration en HE de 200µg/ml montrant un puissant effet inhibiteur de la lipase pancréatique.

Tableau 24 : effets comparés de l'orlistat et de l'HE de genévrier de Phénicie dans l'inhibition de la lipase pancréatique. Test *in vitro*

Échantillons	Concentration (U g / mL)	% D'inhibition	IC50 (Ug / mL)
Orlistat	0,1	11,53 ± 0,74	0,85
	1.0	58,98 ± 0,83	
	10,0	87,46 ± 1,03	
Huile essentielle	50,0	37,79 ± 1,03	66,15
	100,0	85,44 ± 1,27	
	200,0	94,53 ± 1,59	

Des études complémentaires sont nécessaires pour l'identification du mécanisme d'action de cet effet d'inhibition. Le caractère néphrotoxique de l'huile essentielle de genévrier implique une utilisation par voie orale limitée dans le temps. Dans le cadre d'une utilisation en tant qu'additif alimentaire, des études toxicologiques sont nécessaires.

6. L'huile essentielle de *Rhaponticum acaule*

6.1. Description et propriétés

Rhaponticum acaule est une plante astéracée endémique de l'Afrique du nord. Elle est traditionnellement utilisée en tant que nutraceutique notamment pour lutter contre la fatigue. Cependant son huile essentielle est très peu étudiée, seuls quelques ouvrages en rapportent la composition chimique. On compte 26 composés présents dans l'huile essentielle. Les principaux composants sont le germacrène (49,2%), le méthyleugénol (8,3%), la β -ionone (6,2%), le β -caryophyllène (5,7%), l' α -farnésène (4,2%), le bicyclogermacrène (4,1%) et l' α -bisabolène (3,7%).

Cette huile essentielle est notamment étudiée pour son activité antibactérienne (118).

Dans une étude parue en 2018 (119), Mosbah et al. ont étudié le potentiel de cette huile essentielle en tant qu'inhibiteur de la lipase pancréatique toujours dans le but de réduire l'absorption des acides gras.

6.2. Obésité et HE de *Rhaponticum acaule*

L'étude de Mosbah et al. sur l'activité anti-lipase de l'huile essentielle de *Rhaponticum acaule* a été menée *in vitro* en utilisant la lipase pancréatique de dinde comme référence. Cette enzyme a été totalement purifiée (120) et les auteurs ont montré que les propriétés et les structures biochimique de cette enzyme aviaire sont similaires à celles des mammifères.

L'activité inhibitrice de la lipase pancréatique a été étudiée en mesurant la concentration d'acides gras libérés après hydrolyse par l'enzyme. Pour cela, Mosbah et al. ont utilisé une émulsion d'huile d'olive en présence de colipase pancréatique, cofacteur de la lipase pancréatique, et de cette dernière dans des conditions physiologiques de température et de pH.

Le titrage des acides gras libérés montre leur augmentation après ajout de la lipase pancréatique dans le milieu (Fig.37). L'ajout de l'huile essentielle coïncide avec une nette diminution de la libération d'acides gras mettant en lumière une diminution de la lipase pancréatique. De plus, l'ajout de substrat (OOE) ne parvient pas à restaurer l'activité enzymatique ce qui montre le caractère irréversible de l'inhibition.

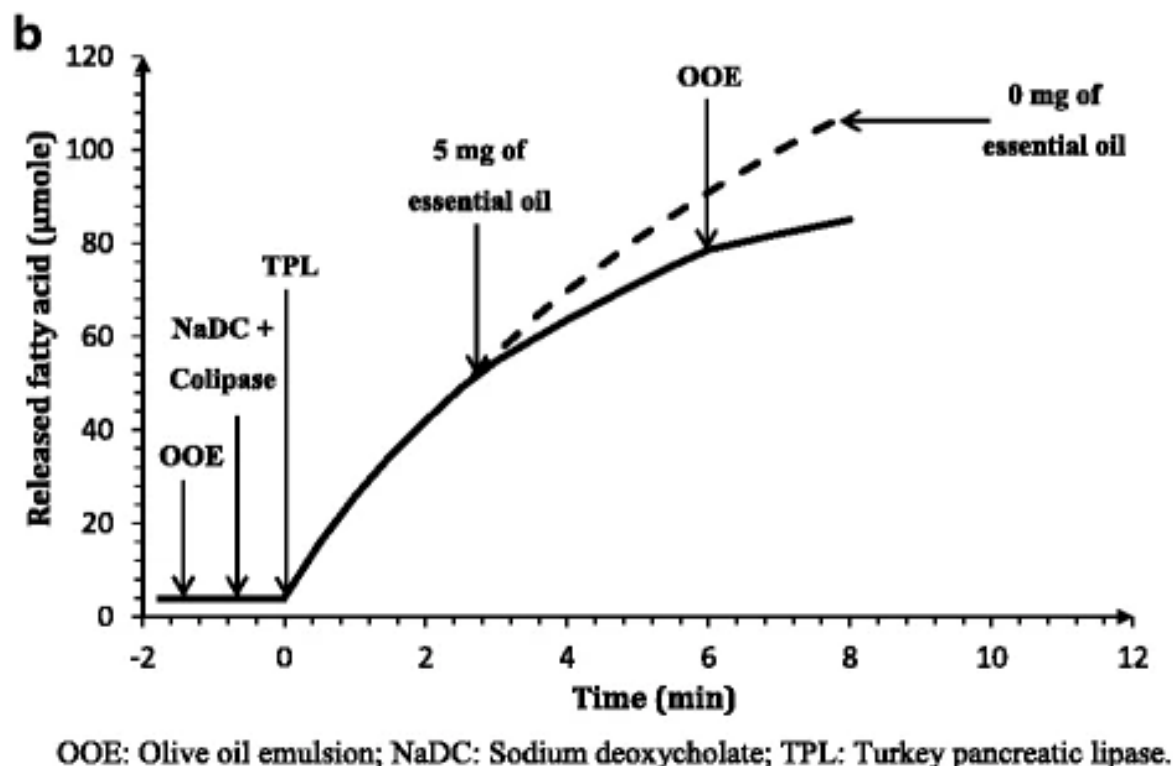


Figure 37 : expérience cinétique d'hydrolyse d'émulsion d'huile d'olive en acide gras avec et sans huile essentielle

Au regard de ces résultats intéressants, des études supplémentaires sont nécessaires pour déterminer l'origine de cette activité anti-lipase et en particulier les principaux constituants actifs.

Dans un précédent travail mené par Afifi et al. (121), l'huile essentielle de *Salvia Judaica*, possédant un profil aromatique similaire à l'huile essentielle de *Rhaponticum acaule*, a montré elle aussi une activité anti-lipase significative avec une concentration inhibitrice médiane de 0,2 mg/mL.

L'activité anti-lipase est une piste de réflexion étudiée depuis longtemps dans la recherche de nouvelle thérapie pour lutter contre l'obésité. En conséquence, les potentiels candidats issus de sources naturelles dont font partie les huiles essentielles ne sont pas en reste. Des études *in vivo* et *in silico* sur les huiles essentielles de Sauge officinale (122) et de Basilic (123) ont aussi montré des résultats significatifs.

7. Perspectives

Parmi la multitude d'huiles essentielles, certaines pourraient se présenter comme étant de bonnes solutions pour aider les personnes obèses à perdre du poids, en complément des règles hygiéno-diététiques jugées indispensables. Comme nous l'avons vu, l'activation de l'AMPK et l'inhibition de la lipase pancréatique sont deux cibles thérapeutiques pour lesquelles les huiles essentielles vu précédemment sont des candidats intéressants.

Concernant l'huile essentielle de pamplemousse, nous savons que le composé actif est la nootkatone à l'origine de la phosphorylation de l'AMPK. Pour les huiles essentielles ayant une activité anti-lipase, les études disponibles ne permettent pas de déterminer les constituants actifs et cette inconnue est un facteur limitant. Prenons comme exemple l'huile essentielle de pamplemousse. La connaissance exacte de son composé actif, la nootkatone, sur l'AMPK pourrait permettre de développer des huiles essentielles chémotypées nootkatone de façon à augmenter le rendement de cette cétone présente en faible quantité. De ce point de vue, des études complémentaires permettant de déterminer les composés actifs des huiles essentielles ayant une action anti-lipase pourraient être intéressantes.

Pour ce qui est des HE avec activité anti-lipase, les études sont expérimentales ce qui ne permet pas de conclure sur un éventuel bénéfice en terme de réduction du poids corporel. Ainsi, des études *in vivo* pourraient venir compléter ces résultats expérimentaux et apporter un crédit supplémentaire. Rappelons que l'amélioration du service médical rendu (ASMR) est un paramètre important pour placer une nouvelle thérapie au sein d'un arsenal thérapeutique. Cet ASMR prend en compte notamment la toxicologie du nouveau médicament, ce qui peut poser problème pour les huiles essentielles avec activité anti-lipase. En effet, l'ANSM a relevé plusieurs cas graves d'atteintes hépatiques chez des patients traités par Orlistat. Des études toxicologiques, en particulier sur le tissu hépatique, sont nécessaires de façon à proposer une dose efficace tout en évitant de possibles lésions au foie. Le but étant de trouver de nouveaux composés plus puissants ou avec moins d'effets secondaires que l'orlistat.

Concernant l'huile essentielle de pamplemousse, Murase et al. ont identifié la nootkatone comme étant le composé actif à l'origine de la phosphorylation et donc de l'activation de l'AMPK. Les auteurs proposent des résultats *in vivo* chez le modèle murin avec de bons résultats en terme de réduction de poids corporel. D'autres articles cités précédemment appuient ces résultats validant la reproductibilité du test. De plus, les études toxicologiques réalisées par dosage des transaminases hépatiques sont rassurantes.

De manière générale, nous manquons d'études cliniques pour conclure sur la tolérance et l'efficacité des huiles essentielles précédemment citées en matière de réduction de poids chez l'homme, même si les résultats expérimentaux sont encourageants.

Les activateurs de l'AMPK et les inhibiteurs de la lipase pancréatique ne sont pas les seules cibles thérapeutiques pour faire perdre du poids. En 2012 (124) et plus récemment en 2019 (125), l'INSERM évoque deux nouvelles pistes : des adipocytes thérapeutiques thermogéniques (100) et la modulation de la vidange gastrique. Sur ces deux stratégies thérapeutiques novatrices, le menthol et le cinnamaldéhyde, respectivement issus de l'huile essentielle de menthe poivrée et de cannelle sont très étudiés et donnent des résultats intéressants.

Conclusion

La prise en charge de l'obésité est complexe du fait de son caractère multifactoriel et des différents degrés de surpoids nécessitant des solutions différenciées.

La chirurgie bariatrique constitue une solution envisagée en dernier recours après échec des autres thérapies et destinées aux personnes souffrant d'obésité morbide. Cette technique est de plus en plus plébiscitée (+260% entre 2008 et 2014) pour plusieurs raisons. D'une part car la confiance des prescripteurs et des patients envers les médicaments anti-obésité s'est dégradée notamment à cause de polémiques récentes (affaire du Médiator®). D'autre part, la médiatisation de cette chirurgie au travers d'émissions télévisuelles dresse un portrait très satisfaisant des résultats post-opératoires. Cependant, les critères d'inclusions à cette chirurgie excluent les personnes obèses dont le surpoids n'est pas suffisamment important pour bénéficier d'une telle intervention. De plus, on constate une augmentation des désordres psychologiques à la suite de ces chirurgies.

La modification du régime alimentaire ainsi que la prévention complètent l'arsenal thérapeutique à destination des personnes obèses. Toutefois, de moins en moins de médecins jugent la prescription de régime alimentaire pertinente, se rendant compte d'une efficacité elle aussi restreinte.

Or, compte tenu de l'augmentation de la prévalence de cette pathologie, la chirurgie ne peut plus rester la seule alternative à offrir aux personnes souffrant d'obésité. Dans ce contexte, le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques, qui pourraient faire l'objet d'une dispensation en officine, est une priorité.

Au regard des avancées de la recherche, quelles seront les nouvelles thérapies permettant d'aboutir à un résultat clinique satisfaisant ? L'origine de ces nouvelles thérapies peut aussi poser question ainsi que la forme qu'elles prendront. Il pourra par exemple s'agir de médicament, de nutraceutique ou alors d'additif alimentaire, d'origine synthétique ou bien d'origine végétale. Les résultats des recherches scientifiques nous donneront la réponse. Mais déjà, les substances d'origine végétale, dont font partie les huiles essentielles, et leurs grandes variétés de composés aromatiques constituent un vaste *pool* d'opportunité thérapeutique. De nombreuses publications articulent leurs recherches autour des HE ou certains de leurs composés en tant que candidat potentiel dans la prise en charge de l'obésité.

L'intérêt d'étudier les huiles essentielles est double. En effet, la diversité des composés des huiles essentielles offre un large éventail de molécules potentiellement intéressantes. De plus, leurs procédés d'extraction sont simples et économiques, facilitant ainsi le travail de recherche et développement classiquement effectué dans l'élaboration d'un médicament conventionnel.

De nombreuses pistes de recherches sont étudiées et encore à développer mais déjà nous pouvons nous faire une idée des axes suscitant un réel intérêt. Nombre des hypothèses évoquées dans ce travail ont été émises sur la base de résultats confirmés par la littérature, et pour certains même, ont fait l'objet d'autorisation de mise sur le marché (médicaments anti-lipase et analogues du GLP1). Partant de ces résultats intéressants, les chercheurs ont voulu développer, grâce à ces connaissances acquises, une alternative aux médicaments conventionnels en travaillant la plupart du temps sur des huiles essentielles issues de plantes retrouvées dans notre alimentation. Ainsi nous pourrions imaginer intégrer dans notre propre nourriture de nouveaux

additifs alimentaires issus d'huile essentielle d'origan, de cannelle, de genévrier ou encore de pamplemousse. Nous pourrions tout aussi bien imaginer l'élaboration de nutraceutique à base d'huile essentielle mais toujours dans le but de lutter contre le fléau du siècle : l'obésité.

Ainsi, les huiles essentielles constituent une opportunité de développer un arsenal thérapeutique élargi, en incluant les personnes sortant du champ de la chirurgie bariatrique. Toutefois, cela doit s'accompagner d'une stratégie de prévention large ainsi que la promotion d'un régime alimentaire équilibré. En effet, l'obésité est une pathologie complexe et multifactorielle qui appelle des solutions diversifiées.

Références bibliographiques

1. Aromathérapie : un peu d'histoire - Aromathérapie scientifique - Nutranews. [Internet ; 2018]. Disponible sur : <http://www.nutranews.org/sujet.pl?id=57>
2. Quel-cadre-juridique-pour-les-huiles-essentielles1.pdf. [Internet ; 2018]. Disponible sur : <http://www.institut-hysope.com/new/wp-content/uploads/2011/07/Quel-cadre-juridique-pour-les-huiles-essentielles1.pdf>
3. Les huiles essentielles. Le portail des ministères économiques et financiers. [Internet ; 2018]. Disponible sur : <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/Publication/Vie-pratique/Fiches-pratiques/Huiles-essentielles>
4. Lucchesi M-E. Extraction Sans Solvant Assistée par Micro-ondes Conception et Application à l'extraction des huiles essentielles. :147.
5. Bousbia N. Extraction des huiles essentielles riches en anti-oxydants à partir de produits naturels et de co-produits agroalimentaires. :176.
6. Fargeon et Granozio - État des lieux et perspectives des débouchés des p.pdf. [Internet ; 2019]. Disponible sur : [http://www.franceagrimer.fr/content/download/42891/401010/file/7%20-%20Etude%20circuit%20court%20-\(Rapport%20-%20Gaap%20Agro-%20PAP\).pdf](http://www.franceagrimer.fr/content/download/42891/401010/file/7%20-%20Etude%20circuit%20court%20-(Rapport%20-%20Gaap%20Agro-%20PAP).pdf)
7. Les tissus sécréteurs. [Internet ; 2018]. Disponible sur : http://serres.u-bourgogne.fr/article.php3?id_article=350
8. Universalis E. SÉCRÉTIONS VÉGÉTALES. Encyclopædia Universalis. [Internet ; 2018]. Disponible sur : <http://www.universalis.fr/encyclopedie/secretions-vegetales/>
9. Benabdelkader T. Biodiversité, bioactivité et biosynthèse des composés terpéniques volatils des lavandes ailées, *Lavandula stoechas* sensu lato, un complexe d'espèces méditerranéennes d'intérêt pharmacologique. :282.
10. Hanane Ennajdaoui. Analyse fonctionnelle du promoteur de la cembranetri`ene-diol-synthasespécifique des trichomes de *Nicotiana sylvestris*. Biochemisctry, Molecular Biology. Université de Grenoble ; Université Joseph-Fourrier-Grenoble I, 2009. French. <tel-00926325>
11. Huiles essentielles à monoterpènes - Le Moniteur des Pharmacies n° 3147 du 20/10/2016 - Revues - Le Moniteur des pharmacie.fr. [Internet ; 2019]. Disponible sur : <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-3147/huiles-essentielles-a-monoterpenes.html>
12. Fiche complète pour alpha-Pinène - CNESST. [Internet ; 2018]. Disponible sur : http://www.csst.qc.ca/prevention/reptox/Pages/fiche-complete.aspx?no_produit=8177
13. Pubchem. alpha-Pinene. [Internet ; 2018]. Disponible sur : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6654>
14. Pubchem. Caryophyllene. [Internet ; 2018]. Disponible sur : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5281515>

15. Pubchem. Chamazulene. [Internet ; 2019]. Disponible sur : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/10719>
16. Huiles essentielles à sesquiterpènes - Le Moniteur des Pharmacies n° 3169 du 18/03/2017 - Revues - Le Moniteur des pharmacie.fr. [Internet ; 2018]. Disponible sur : <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-3169/huiles-essentielles-a-sesquiterpenes.html>
17. Fiche complète pour CARYOPHYLLENE - CNESST. [Internet ; 2018]. Disponible sur : http://www.csst.qc.ca/prevention/reptox/pages/fiche-complete.aspx?no_produit=53298&no_seq=1&incr=0
18. Caryophyllène - un aperçu | Thèmes ScienceDirect. [Internet ; 2018]. Disponible sur : <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/caryophyllene>
19. Huiles essentielles à monoterpénols - Le Moniteur des Pharmacies n° 3126 du 30/04/2016 - Revues - Le Moniteur des pharmacie.fr. [Internet ; 2019]. Disponible sur : <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-3126/huiles-essentielles-a-monoterpenols.html>
20. Pubchem. Menthol. [Internet ; 2018]. Disponible sur : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1254>
21. al RC et. Coup de projecteur sur les allergènes de parfum : Linalool et hydroperoxydes allyliques de limonène dans l'allergie cutanée : mécanismes d'action axés sur la transcriptio ... - PubMed - NCBI. [Internet ; 2019]. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29029310>
22. L'HE de thym à linalol - Le Moniteur des Pharmacies n° 2922 du 03/03/2012 - Revues - Le Moniteur des pharmacie.fr. [Internet ; 2018]. Disponible sur : <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-2922/l-he-de-thym-a-linalol.html>
23. Pubchem. Linalool. [Internet ; 2018]. Disponible sur : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6549>
24. L'HE d'arbre à thé - Le Moniteur des Pharmacies n° 2870 du 26/02/2011 - Revues - Le Moniteur des pharmacie.fr. [Internet ; 2018]. Disponible sur : <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-2870/l-he-d-arbre-a-the.html>
25. HE à sesquiterpénols et diterpénols - Le Moniteur des Pharmacies n° 3174 du 22/04/2017 - Revues - Le Moniteur des pharmacie.fr. [Internet ; 2018]. Disponible sur : <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-3174/he-a-sesquiterpenols-et-diterpenols.html>
26. Pubchem. Cedrol. [Internet ; 2018]. Disponible sur : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/65575>
27. Pubchem. Eucalyptol. [Internet ; 2018]. Disponible sur : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2758>
28. De Vincenzi M, Silano M, De Vincenzi A, Maialetti F, Scazzocchio B. Constituents of aromatic plants : eucalyptol. *Fitoterapia*. 1 juin 2002 ;73(3) :269-75.

29. L'HE de lemongrass - Le Moniteur des Pharmacies n° 2979 du 13/04/2013 - Revues - Le Moniteur des pharmacie.fr. [Internet ; 2018]. Disponible sur : <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-2979/l-he-de-lemongrass.html>
30. Pubchem. Geranial. [Internet ; 2018]. Disponible sur : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/638011>
31. Huiles essentielles à aldéhydes terpéniques - Le Moniteur des Pharmacies n° 3164 du 19/02/2017 - Revues - Le Moniteur des pharmacie.fr. [Internet ; 2018]. Disponible sur : <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-3164/huiles-essentielles-a-aldehydes-terpeniques.html>
32. Howes M-JR, Houghton PJ, Barlow DJ, Pocock VJ, Milligan SR. Assessment of estrogenic activity in some common essential oil constituents. J Pharm Pharmacol. nov 2002;54(11):1521-8.
33. Huiles essentielles à phénols - Le Moniteur des Pharmacies n° 3121 du 26/03/2016 - Revues - Le Moniteur des pharmacie.fr. [Internet ; 2018]. Disponible sur : <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-3121/huiles-essentielles-a-phenols.html>
34. Pubchem. Thymol. [Internet ; 2018]. Disponible sur : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6989>
35. L'HE d'origan compact - Le Moniteur des Pharmacies n° 2907 du 26/11/2011 - Revues - Le Moniteur des pharmacie.fr. [Internet ; 2018]. Disponible sur : <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-2907/l-he-d-origan-compact.html>
36. L'HE de cannelle - Le Moniteur des Pharmacies n° 3004 du 26/10/2013 - Revues - Le Moniteur des pharmacie.fr. [Internet ; 2018]. Disponible sur : <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-3004/l-he-de-cannelle.html>
37. Pubchem. Eugenol. [Internet ; 2018]. Disponible sur : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3314>
38. Pubchem. Cinnamaldehyde. [Internet ; 2018]. Disponible sur : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/637511>
39. Huiles essentielles à esters - Le Moniteur des Pharmacies n° 3142 du 10/09/2016 - Revues - Le Moniteur des pharmacie.fr. [Internet ; 2018]. Disponible sur : <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-3142/huiles-essentielles-a-esters.html>
40. Pubchem. Linalyl acetate. [Internet ; 2018]. Disponible sur : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/8294>
41. Pubchem. Benzyl benzoate. [Internet ; 2018]. Disponible sur : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2345>
42. Pubchem. Alpha-Thujone. [Internet ; 2018]. Disponible sur : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/261491>

43. Huiles essentielles à cétones - Le Moniteur des Pharmacies n° 3158 du 08/01/2017 - Revues - Le Moniteur des pharmacie.fr. [Internet ; 2018]. Disponible sur : <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-3158/huiles-essentielles-a-cetones.html>
44. HE à phénols méthyl-éthers - Le Moniteur des Pharmacies n° 3179 du 28/05/2017 - Revues - Le Moniteur des pharmacie.fr. [Internet ; 2018]. Disponible sur : <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-3179/he-a-phenols-methyl-ethers.html>
45. Ghelardini C, Galeotti N, Mazzanti G. Local anaesthetic activity of monoterpenes and phenylpropanes of essential oils. *Planta Med.* Août 2001 ;67(6):564-6.
46. Wisniewski-Rebecca ES, Rocha BA, Wiirzler LAM, Cuman RKN, Velazquez-Martinez CA, Bersani-Amado CA. Synergistic effects of anethole and ibuprofen in acute inflammatory response. *Chem Biol Interact.* 5 déc 2015 ;242:247-53.
47. Rodrigues LB, Oliveira Brito Pereira Bezerra Martins A, Cesário FRAS, Ferreira E Castro F, de Albuquerque TR, Martins Fernandes MN, et al. Anti-inflammatory and antiedematogenic activity of the *Ocimum basilicum* essential oil and its main compound estragole: In vivo mouse models. *Chem Biol Interact.* 25 sept 2016 ;257 :14-25.
48. Huiles essentielles à coumarines - Le Moniteur des Pharmacies n° 3130 du 28/05/2016 - Revues - Le Moniteur des pharmacie.fr. [Internet ; 2018]. Disponible sur : <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-3130/huiles-essentielles-a-coumarines.html>
49. Pubchem. Bergapten. [Internet ; 2018]. Disponible sur : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2355>
50. Pubchem. Angelicin. [Internet ; 2018]. Disponible sur : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/10658>
51. Huiles essentielles : intoxications en hausse - 15/03/2017 - Actu - Le Moniteur des pharmacie.fr. [Internet ; 2018]. Disponible sur : <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/actu/actualites/actus-medicaments/170315-huiles-essentielles-intoxications-en-hausse.html>
52. Millet F. Les formes galéniques et les huiles essentielles. *Phytothérapie.* févr 2010;8(1):33-6.
53. Huiles essentielles par voie orale - Le Moniteur des Pharmacies n° 3128 du 14/05/2016 - Revues - Le Moniteur des pharmacie.fr. [Internet ; 2018]. Disponible sur : <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-3128/huiles-essentielles-par-voie-orale.html>
54. Huiles essentielles par voie cutanée - Le Moniteur des Pharmacies n° 3122 du 02/04/2016 - Revues - Le Moniteur des pharmacie.fr. [Internet ; 2018]. Disponible sur : <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-3122/huiles-essentielles-par-voie-cutanee.html>
55. Meierhenrich UJ, Golebiowski J, Fernandez X. Les bases moléculaires des premières étapes de l'olfaction. :12.
56. WHO | Growth reference data for 5-19 years. WHO. [Internet ; 2018]. Disponible sur : <http://www.who.int/growthref/en/>

57. OMS | Stratégie mondiale pour l'alimentation, l'exercice physique et la santé. WHO. [Internet ; 2018]. Disponible sur : <http://www.who.int/dietphysicalactivity/fr/>
58. WHO | Weight velocity. WHO. [Internet ; 2018]. Disponible sur : https://www.who.int/childgrowth/standards/w_velocity/en/
59. Verdot C. CORPULENCE DES ENFANTS ET DES ADULTES EN FRANCE MÉTROPOLITAINE EN 2015. RÉSULTATS DE L'ÉTUDE ESTEBAN ET ÉVOLUTION DEPUIS 2006 / CHILDREN AND ADULTS BODY MASS INDEX IN FRANCE IN 2015. RESULTS OF THE ESTEBAN STUDY AND TRENDS. :8.
60. Santé publique France - Etude ESTEBAN 2014-2016 – Chapitre corpulence : stabilisation du surpoids et de l'obésité chez l'enfant et l'adulte. [Internet ; 2018]. Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/Actualites/Etude-ESTEBAN-2014-2016-Chapitre-corpulence-stabilisation-du-surpoids-et-de-l-obesite-chez-l-enfant-et-l-adulte>
61. Recommandation_obesite_enfant_et_adolescent.pdf. [2018]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-12/recommandation_obesite_enfant_et_adolescent.pdf
62. Memo_obesite_enfant_adolescent_recapitulatif_des_complications_comorbidites_du_surpoids_et_obesite.pdf. [Internet ; 2018]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-03/10irp02_memo_obesite_enfant_adolescent_recapitulatif_des_complications_comorbidites_du_surpoids_et_obesite.pdf
63. Obesite_adulte_argumentaire.pdf. [Internet ; 2018]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-09/2011_09_30_obesite_adulte_argumentaire.pdf
64. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K. Body Fatness and Cancer — Viewpoint of the IARC Working Group. N Engl J Med. 25 août 2016 ;375(8) :794-8.
65. Renehan AG, Zwahlen M, Egger M. Adiposity and cancer risk: new mechanistic insights from epidemiology. Nat Rev Cancer. Août 2015 ;15(8) :484-98.
66. Schlienger J-L. Conséquences pathologiques de l'obésité. Presse Médicale. 1 sept 2010 ;39(9) : 913-20.
67. Pathak A, Rouet P, Despas F, Jourdan G, Verwaerde P, Galinier M, et al. Obésité et hypertension artérielle : épidémiologie, physiopathologie et prise en charge. MT Cardio. 1 mai 2007 ;3(3) :169-77.
68. Martalo O, Piérard-Franchimont C, Scheen A, Piérard GE. LA PEAU ET L'OBÉSITÉ. Rev Med Liege. :4.
69. Berriche O, Sahnoun M, Larbi F, Zantour B, Hammami S. Obésité et complications articulaires : étude de 180 cas. Ann Endocrinol. 1 sept 2015 ;76(4) :483.
70. Soussou M, El Ansari N. L'obésité et son impact sur les articulations : série de 115 cas. Ann Endocrinol. 1 sept 2018 ;79(4) :519.

71. Netgen. Obésité et fertilité ne font pas bon ménage. Revue Médicale Suisse. [Internet ; 2018]. Disponible sur : <https://www.revmed.ch/RMS/2010/RMS-242/Obesite-et-fertilite-ne-font-pas-bon-menage>
72. La stéato-hépatite non alcoolique. Influence de la nutrition, de la physiopathologie au traitement. FMC-HGE. 2011 [Internet ; 2018]. Disponible sur : <https://www.fmcgastro.org/postu-main/archives/postu-2011-paris/textes-postu-2011-paris/la-steato-hepatite-non-alcoolique-influence-de-la-nutrition-de-la-physiopathologie-au-traitement/>
73. Blanchet F. Role of community pharmacists in obesity prevention and support to patients. 2015 ;12.
74. On behalf of the IARC working group on Energy Balance and Obesity, Romieu I, Dossus L, Barquera S, Blotière HM, Franks PW, et al. Energy balance and obesity : what are the main drivers? Cancer Causes Control. Mars 2017 ;28(3):247-58.
75. 187.pdf. [Internet ; 2019]. Disponible sur : <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/187/?sequence=15>
76. La prévention et la prise en charge de l'obésité. [Internet ; 2019]. Disponible sur : <https://www.senat.fr/rap/r05-008/r05-00821.html>
77. Fiche_tech_chirurgie_obesite_anneau_gastrique.pdf. [Internet ; 2019]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-03/07r08_fiche_tech_chirurgie_obesite_anneau_gastrique.pdf
78. Fiche_technique_gastrectomie_080909.pdf. [Internet ; 2019]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-09/fiche_technique_gastrectomie_080909.pdf
79. Fiche_technique_bypass_080909.pdf. [Internet ; 2019]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-09/fiche_technique_bypass_080909.pdf
80. Jiang C, Zhai M, Yan D, Li D, Li C, Zhang Y, et al. Dietary menthol-induced TRPM8 activation enhances WAT “browning” and ameliorates diet-induced obesity. Oncotarget. 24 août 2017 ; 8(43):75114-26.
81. Khare P, Chauhan A, Kumar V, Kaur J, Mahajan N, Kumar V, et al. Bioavailable Menthol (Transient Receptor Potential Melastatin-8 Agonist) Induces Energy Expenditure Phenotype in Differentiating Adipocytes. Cells. 26 avr 2019 [Internet ; 2019] ; 8(5). Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6562930/>
82. Khare P, Mangal P, Baboota RK, Jagtap S, Kumar V, Singh DP, et al. Involvement of Glucagon in Preventive Effect of Menthol Against High Fat Diet Induced Obesity in Mice. Front Pharmacol. 16 nov 2018 [Internet ; 2019] ; 9. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6250823/>
83. Carobbio S, Guénant A-C, Vidal-Puig A. ‘Basic and Applied Thermogenesis Research’ Bridging the Gap. Trends Endocrinol Metab. 1 janv 2018 ;29(1) : 5-7.
84. Alligier M, Seyssel K, Disse E, Laville M. Le tissu adipeux : couleur, localisation, fonctions et autres données nouvelles. Mises Au Point Clin Endocrinol Nutr Métabolismes 2013. 1 janv 2013.

85. El Hadi H, Di Vincenzo A, Vettor R, Rossato M. Food Ingredients Involved in White-to-Brown Adipose Tissue Conversion and in Calorie Burning. *Front Physiol.* 11 janv 2019 [Internet ; 2020] ; 9. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6336830/>
86. Yoneshiro T, Aita S, Matsushita M, Kayahara T, Kameya T, Kawai Y, et al. Recruited brown adipose tissue as an antiobesity agent in humans. *J Clin Invest.* 1 août 2013 ; 123(8) :3404-8.
87. Lans AAJJ van der, Hoeks J, Brans B, Vijgen GHEJ, Visser MGW, Vosselman MJ, et al. Cold acclimation recruits human brown fat and increases nonshivering thermogenesis. *J Clin Invest.* 1 août 2013 ;123(8) :3395-403.
88. Rossato M, Granzotto M, Macchi V, Porzionato A, Petrelli L, Calcagno A, et al. Human white adipocytes express the cold receptor TRPM8 which activation induces UCP1 expression, mitochondrial activation and heat production. *Mol Cell Endocrinol.* 5 mars 2014 ;383(1-2) :137-46.
89. Valente A, Carrillo AE, Tzatzarakis MN, Vakonaki E, Tsatsakis AM, Kenny GP, et al. The absorption and metabolism of a single L-menthol oral versus skin administration : effects on thermogenesis and metabolic rate. *Food Chem Toxicol Int J Publ Br Ind Biol Res Assoc.* déc 2015;86:262-73.
90. Altshuler-Keylin S, Shinoda K, Hasegawa Y, Ikeda K, Hong H, Kang Q, et al. Beige Adipocyte Maintenance Is Regulated by Autophagy-Induced Mitochondrial Clearance. *Cell Metab.* 13 sept 2016 ;24(3):402-19.
91. Castiglione KE, Read NW, French SJ. Adaptation to high-fat diet accelerates emptying of fat but not carbohydrate test meals in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* févr 2002 ;282(2) :R366-371.
92. Takagi K, Legrand R, Asakawa A, Amitani H, François M, Tennoune N, et al. Anti-ghrelin immunoglobulins modulate ghrelin stability and its orexigenic effect in obese mice and humans. *Nat Commun.* 25 oct 2013 ;4 :2685.
93. Val-Laillet D, Guérin S, Chauvin A, Janson B, Malbert CH. P099 - Obésité, insulino-résistance et vidange gastrique chez le miniporc Göttingen. */data/revues/09850562/002200S1/101_3/.* 4 déc 2008 [Internet ; 2020]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/194430>
94. Anderson RA, Broadhurst CL, Polansky MM, Schmidt WF, Khan A, Flanagan VP, et al. Isolation and Characterization of Polyphenol Type-A Polymers from Cinnamon with Insulin-like Biological Activity. *J Agric Food Chem.* 14 janv 2004 ;52(1) :65-70.
95. Jia Q, Liu X, Wu X, Wang R, Hu X, Li Y, et al. Hypoglycemic activity of a polyphenolic oligomer-rich extract of *Cinnamomum parthenoxylon* bark in normal and streptozotocin-induced diabetic rats. *Phytomedicine.* 1 août 2009 ;16(8) :744-50.
96. Verspohl EJ, Bauer K, Neddermann E. Antidiabetic effect of *Cinnamomum cassia* and *Cinnamomum zeylanicum* In vivo and In vitro. *Phytother Res.* 2005 ;19(3) : 203-6.

97. Zare R, Nadjarzadeh A, Zarshenas MM, Shams M, Heydari M. Efficacy of cinnamon in patients with type II diabetes mellitus : a randomized controlled clinical trial. *Clin Nutr.* 1 avr 2019 ;38(2) :549-56.
98. Camacho S, Michlig S, de Senarclens-Bezençon C, Meylan J, Meystre J, Pezzoli M, et al. Anti-Obesity and Anti-Hyperglycemic Effects of Cinnamaldehyde via altered Ghrelin Secretion and Functional impact on Food Intake and Gastric Emptying. *Sci Rep.* 21 janv 2015 [Internet ; 2019] ;5. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4300502/>
99. Kim MJ, Son HJ, Song SH, Jung M, Kim Y, Rhyu M-R. The TRPA1 Agonist, Methyl Syringate Suppresses Food Intake and Gastric Emptying. *PLOS ONE.* 21 août 2013 ;8(8):e71603.
100. Poole DP, Pelayo JC, Cattaruzza F, Kuo Y-M, Gai G, Chiu JV, et al. Transient Receptor Potential Ankyrin 1 Is Expressed by Inhibitory Motoneurons of the Mouse Intestine. *Gastroenterology.* 1 août 2011 ;141(2) :565-575.e4.
101. Kim MJ, Son HJ, Song SH, Jung M, Kim Y, Rhyu M-R. The TRPA1 agonist, methyl syringate suppresses food intake and gastric emptying. *PloS One.* 2013 ;8(8):e71603.
102. Hlebowicz J, Darwiche G, Björgell O, Almér L-O. Effect of cinnamon on postprandial blood glucose, gastric emptying, and satiety in healthy subjects. *Am J Clin Nutr.* 1 juin 2007 ; 85(6):1552-6.
103. Hlebowicz J, Hlebowicz A, Lindstedt S, Björgell O, Höglund P, Holst JJ, et al. Effects of 1 and 3 g cinnamon on gastric emptying, satiety, and postprandial blood glucose, insulin, glucose-dependent insulintropic polypeptide, glucagon-like peptide 1, and ghrelin concentrations in healthy subjects. *Am J Clin Nutr.* Mars 2009 ;89(3) :815-21.
104. Teixeira B, Marques A, Ramos C, Neng NR, Nogueira JMF, Saraiva JA, et al. Chemical composition and antibacterial and antioxidant properties of commercial essential oils. *Ind Crops Prod.* Mai 2013 ; 43 :587-95.
105. PubChem. D-Limonene. [Internet ; 2020]. Disponible sur : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/440917>
106. Murase T, Misawa K, Haramizu S, Minegishi Y, Hase T. Nootkatone, a characteristic constituent of grapefruit, stimulates energy metabolism and prevents diet-induced obesity by activating AMPK. *Am J Physiol-Endocrinol Metab.* 25 mai 2010 ;299(2) :E266-75.
107. Foretz M, Taleux N, Guigas B, Horman S, Beauloye C, Andreelli F, et al. Régulation du métabolisme énergétique par l'AMPK : une nouvelle voie thérapeutique pour le traitement des maladies métaboliques et cardiaques. *Médecine/sciences.* avr 2006;22(4):381-8.
108. Reznick RM, Shulman GI. The role of AMP-activated protein kinase in mitochondrial biogenesis. *J Physiol.* 2006 ;574(1) :33-9.
109. Zong H, Ren JM, Young LH, Pypaert M, Mu J, Birnbaum MJ, et al. AMP kinase is required for mitochondrial biogenesis in skeletal muscle in response to chronic energy deprivation. *Proc Natl Acad Sci.* 10 déc 2002 ;99(25) :15983-7.

110. Leonhardt R-H, Berger RG. Nootkatone. In : Schrader J, Bohlmann J, éditeurs. *Biotechnology of Isoprenoids*. Cham : Springer International Publishing; 2015 [Internet ; 2020]. p. 391-404. (Advances in Biochemical Engineering / Biotechnology). Disponible sur : https://doi.org/10.1007/10_2014_279
111. Haramizu S, Nagasawa A, Ota N, Hase T, Tokimitsu I, Murase T. Different contribution of muscle and liver lipid metabolism to endurance capacity and obesity susceptibility of mice. *J Appl Physiol*. 1 mars 2009 ;106(3) :871-9.
112. Mansouri N, Satrani B, Ghanmi M, Ghadraoui LE, Aafi A. Étude chimique et biologique des huiles essentielles de *Juniperus phoenicea* ssp. *lycia* et *Juniperus phoenicea* ssp. *turbinata* du Maroc. *Biotechnol Agron Soc Env*. 2011 ;10.
113. Nakai M, Fukui Y, Asami S, Toyoda-Ono Y, Iwashita T, Shibata H, et al. Inhibitory Effects of Oolong Tea Polyphenols on Pancreatic Lipase in Vitro. *J Agric Food Chem*. 1 juin 2005 ;53(11) :4593-8.
114. Moreno DA, Ilic N, Poulev A, Brasaemle DL, Fried SK, Raskin I. Inhibitory effects of grape seed extract on lipases. *Nutrition*. 1 oct 2003 ;19(10):876-9.
115. Birari RB, Bhutani KK. Pancreatic lipase inhibitors from natural sources : unexplored potential. *Drug Discov Today*. 1 oct 2007 ;12(19) :879-89.
116. Keskes H, Mnafigui K, Hamden K, Damak M, El Feki A, Allouche N. In vitro anti-diabetic, anti-obesity and antioxidant proprieties of *Juniperus phoenicea* L. leaves from Tunisia. *Asian Pac J Trop Biomed*. 1 juill 2014 ;4: S649-55.
117. Birari RB, Bhutani KK. Pancreatic lipase inhibitors from natural sources : unexplored potential. *Drug Discov Today*. oct 2007 ;12(19-20):879-89.
118. Boussaada O, Ammar S, Saidana D, Chriaa J, Chraif I, Daami M, et al. Chemical composition and antimicrobial activity of volatile components from capitula and aerial parts of *Rhaponticum acaule* DC growing wild in Tunisia. *Microbiol Res*. 15 janv 2008 ;163(1):87-95.
119. Mosbah H, Chahdoura H, Kammoun J, Hlila MB, Louati H, Hammami S, et al. *Rhaponticum acaule* (L) DC essential oil: chemical composition, in vitro antioxidant and enzyme inhibition properties. *BMC Complement Altern Med*. 5 mars 2018 ;18(1) :79.
120. Fendri A, Sayari A, Gargouri Y. Kinetic properties of turkey pancreatic lipase : a comparative study with emulsified tributyrin and monomolecular dicaprin. *Chirality*. janv 2005;17(1):57-62.
121. Afifi FU, Kasabri V, Al-Jaber HI, Abu-Irmaileh BE, Al-Qudah MA, Abazaa IF. Composition and Biological Activity of Volatile Oil from *Salvia judaica* and *S. multicaulis* from Jordan. *Nat Prod Commun*. avr 2016;11(4):535-8.
122. Belhadj S, Hentati O, Hammami M, Ben Hadj A, Boudawara T, Dammak M, et al. Metabolic impairments and tissue disorders in alloxan-induced diabetic rats are alleviated by *Salvia officinalis* L. essential oil. *Biomed Pharmacother Biomedecine Pharmacother*. déc 2018;108:985-95.
123. Noor ZI, Ahmed D, Rehman HM, Qamar MT, Froeyen M, Ahmad S, et al. In Vitro Antidiabetic, Anti-Obesity and Antioxidant Analysis of *Ocimum basilicum* Aerial Biomass and in Silico Molecular Docking Simulations with Alpha-Amylase and Lipase Enzymes. *Biology*. déc 2019;8(4):92.

124. Obésité : notre second cerveau serait-il trop efficace ? Salle de presse | Inserm. 2012 [Internet ; 2019]. Disponible sur : <https://presse.inserm.fr/obesite-notre-second-cerveau-serait-il-trop-efficace/2507/>
125. Obésité. Inserm - La science pour la santé. [Internet ; 2020]. Disponible sur : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/obesite>

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) TOURNEMINE Antoine

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.T.

SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : 21102957

N° Thèse : 17

Nom et Prénom : Tournemine Antoine

Sujet : Du potentiel des huiles essentielles et de leurs extraits dans la prise en
charge de l'obésité

Tours, le : 03 /07/2020

Le(s) Directeur(s) de Thèse :

Audrey OUDIN



Vu et Transmis :
Le Doyen



TOURNEMINE ANTOINE	N° 17
<p>TITRE DE LA THÈSE</p> <p>Du potentiel des huiles essentielles et de leurs extraits dans la prise en charge de l'obésité</p>	
<p>RÉSUMÉ DE LA THÈSE</p> <p>En 2014, l'OMS comptabilisait 1,9 milliards d'adultes en surcharge pondérale dans le monde dont plus de 600 millions d'obèses, soit 31,6% du nombre total d'adultes en surpoids. L'obésité est responsable d'environ 3 millions de décès chaque année. Un chiffre en constante progression faisant de cette pathologie la 4^e cause de mortalité au rang des maladies les plus meurtrières au niveau mondial. Pour l'heure, les politiques de prévention et d'information ne sont malheureusement pas en mesure d'endiguer le phénomène et d'inverser la tendance. En réaction à ce déséquilibre, la communauté scientifique se presse pour élucider les mécanismes physiopathologiques de cette maladie multifactorielle et propose de nouvelles molécules qui pourraient être de potentiels candidats capables de diminuer la masse grasseuse. Cette thèse reprend les principales pistes de recherches actuellement menées en prenant comme candidats potentiels certaines huiles essentielles et leurs extraits.</p>	
<p>MOTS-CLEFS</p> <p>Obésité, huile essentielle, cannelle, menthe, pamplemousse, origan, genévrier, adipocyte beige, ghréline, vidange gastrique, lipase pancréatique, AMPK.</p>	
<p><u>JURY</u></p> <p>PRÉSIDENTE : Mme Mahéo Karine, Professeur, UFR de pharmacie - TOURS</p> <p>MEMBRES : Mme Oudin Audrey, Maître de conférence, UFR de pharmacie – TOURS</p> <p>Mlle Bailly Sophie, Docteur en pharmacie, TOURS</p> <p>Mr Pineau Christophe, Docteur en pharmacie, TOURS</p>	
<p>SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 05/06/2020 par VISIOCONFERENCE à PARIS</p>	