



Université de Strasbourg

FACULTÉ DE PHARMACIE

N° d'ordre :

MÉMOIRE DE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

—

**USAGE DE L'AROMATHÉRAPIE DANS LES NEUROPATHIES
CHIMIO-INDUITES DANS LE CANCER DU SEIN**

Présenté par Lise SCHELLENBERGER

Soutenu le 13 Octobre 2023 devant le jury constitué de

Madame le Docteur URBAIN Aurélie, Présidente du jury
Madame le Docteur HILPIPRE Céline, Directrice de thèse
Madame le Docteur HAAN-ARCHIPOFF Gisèle, Membre du jury
Madame le Docteur PREBAY Danielle, Membre du jury

Approuvé par le Doyen et
par le Président de l'Université de Strasbourg



Doyen

Esther KELLENBERGER

Directeurs adjoints

Julien GODET

Béatrice HEURTAULT

Emilie SICK

Directeur adjoint étudiant

Léo FERREIRA-MOURIAUX

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs :

Philippe BOUCHER
 Nathalie BOULANGER
 Line SOUREL
 Pascal DIDIER
 Saïd ENNAHAR
 Valérie GEDFFROY
 Philippe GEORGEL
 Jean-Pierre BIES
 Béatrice HEURTAULT
 Esther KELLENBERGER
 Maxime LEHMANN
 Eric MARCHIONI
 Francis MEBERLIN
 Yves MELV
 Jean-Yves RABST
 Françoise RONS
 Valérie SCHINI-KERTH
 Florence TOTI
 Thierry VANDAMME
 Catherine VONTHRON
 Pascal WEHRLÉ

Physiologie
 Parasitologie
 Chimie thérapeutique
 Biophotonique
 Chimie analytique
 Microbiologie
 Bactériologie, Virologie
 Pharmacologie moléculaire
 Pharmacie galénique
 Bio-informatique
 Biologie cellulaire
 Chimie analytique
 Droit et économie pharm.
 Physique et Biophysique
 Droit Economie pharm.
 Toxicologie
 Pharmacologie
 Pharmacologie
 Biogalénique
 Pharmacognosie
 Pharmacie galénique

Professeurs-praticiens hospitaliers

Julien GODET
 Jean-Marc LEISSINGER
 Bruno MICHEL
 Pauline SOULAS-SAPRAVEL
 Geneviève UBEAUD-BÉQUIER

Biophysique - science des données
 Biochimie
 Pharm. clinique santé publique
 Immunologie
 Pharmacocinétique

Enseignants contractuels

Alexandra CHAMPERT
 Matthieu FOHRER
 Philippe GALAIS
 Philippe NANDE
 Caroline WILLES - WEHRLÉ

Pharmacie d'officine
 Pharmacie d'officine
 Droit et économie pharm.
 Ingénierie pharmaceutique
 Pharmacie d'officine

Maîtres de Conférences :

Nicolas ANTON
 Fareeha BATDOL
 Martine BERGAENTZLÉ
 Elise BOMBARDA
 Aurélie BOURDERIOUX
 Emmanuel BOUTANT
 Véronique BRUSAN
 Anne CABSET
 Thierry CHATAIGNEAU
 Manuela CHIPER
 Guillaume CONZATTI
 Marcella DE GIORGI
 Serge DUMONT
 Giada HAAN-ARCHIPOFF
 Céline JACQUEMARD
 Julie KARPENKO
 Sonia LORDEL
 Clarisse MAECHLING
 Rachel MATZ-WESTPHAL
 Cherifa MEHADJI
 Nathalie NIEDERHOFFER
 Sergio ORTIZ AGUIRRE
 Sylvie PERROTEY
 Romain PERTSCH
 Frédéric PRZYBILLA
 Patrice RASSAM
 Eléonore REAL
 Andreas REISCH
 Ludvine RIFFAULT-VALDES
 Carole RONZANI
 Emilie SICK
 Yaouba SOUAÏBOU
 Maria-Vittoria SPANEDDA
 Jérôme TERRAND
 Nassera TOUNSI
 Aurélie URBAIN
 Bruno VAN OVERLOOP
 Maria ZENIOU

Pharmacie biogalénique
 Biochimie
 Chimie analytique
 Biophysique
 Pharmacochimie
 Virologie et Microbiologie
 Physiologie et physiopath.
 Toxicologie
 Pharmacologie
 Pharmacie biogalénique
 Pharmacie galénique
 Pharmacochimie
 Biologie cellulaire
 Plantes médicinales
 Chimioinformatique
 Pharmacochimie
 Chimie analytique
 Chimie physique
 Pharmacologie
 Chimie
 Pharmacologie
 Pharmacognosie
 Parasitologie
 Chimie en flux
 Biostatistiques
 Microbiologie
 Biochimie
 Biophysique
 Analyse du médicament
 Toxicologie
 Pharmacologie
 Pharmacognosie
 Chimie thérapeutique
 Physiopathologie
 Chimie physique
 Pharmacognosie
 Physiologie
 Chimio génomique

Maîtres de conférences - praticiens hospitaliers

Julie BRUNET Parasitologie
 Nelly ETIENNE-SELLOUM Pharmacologie- pharm. clinique

Assistant hospitalier universitaire

Damien RETA Biochimie



SERMENT DE GALIEN

JE JURE,

en présence des Maîtres de la Faculté,
des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens
et de mes condisciples :

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

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

De ne dévoiler à personne les secrets
qui m'auront été confiés et dont j'aurai eu
connaissance dans la pratique de mon art.

Si j'observe scrupuleusement ce serment,
que je sois moi-même honoré
et estimé de mes confrères
et de mes patients.



REMERCIEMENTS

Je remercie sincèrement Mme Hilpipre de m'avoir proposé d'approfondir ce sujet et de réaliser ce mélange d'huiles essentielles. Ce fût très intéressant de travailler sur une partie des possibilités qu'offre l'aromathérapie, mais également de voir à quel point vous êtes investie dans la recherche du "bien-être" des patients par ce biais. Merci d'avoir consacré de votre temps à ce projet et de m'avoir partagé votre énergie, votre passion et votre savoir.

Mes remerciements vont également à Mme Prebay : vous m'avez mise sur la voie le jour où vous m'avez demandée quelles sont les huiles essentielles utilisées pour les neuropathies.

Finalement, tout ce travail n'aurait peut-être jamais vu le jour sans vous.

Merci à Mme Haan-Archipoff d'avoir accepté de faire partie du jury et à Mme Urbain de le présider. Merci également à tous les acteurs de l'ICANS dont Claire Vit, Docteur Trenszt, Docteur Coliat et Docteur Martin qui se sont impliqués dans l'essai clinique.

Un énorme merci à mes parents, vous m'avez toujours soutenue et suivie dans mes projets. Merci pour toutes les possibilités que vous nous avez données, à Charlotte et moi, pour que l'on puisse arriver là où nous en sommes aujourd'hui. Merci à ma grande sœur Charlotte, qui m'a inspirée à suivre la même voie qu'elle et qui m'a toujours encouragé. Et merci à vous trois ainsi qu'à ma marraine pour la relecture du mémoire.

Merci à Lucas de me transmettre chaque jour ton optimisme, ta détermination, ta volonté de toujours progresser. Merci pour ta gentillesse et ta bienveillance qui me motivent chaque jour.

Merci à toute ma famille, mes grands-parents, mes tantes, oncles, cousins, cousines pour tous ces moments de vie, ces repas, ces anniversaires, ces fêtes. C'est que du bonheur de se savoir entourée !

Merci à la famille Destouches, Dominique, Valérie, Ilona et Lorena pour les moments que j'ai eu la chance de vivre avec vous. Merci de m'avoir partagée votre philosophie de vie et votre bienveillance. J'ai pris conscience grâce à vous de l'importance de travailler dur, mais aussi et surtout de l'importance de s'arrêter pour profiter des choses simples de la vie.

Merci à Aurélie Fuchs de m'avoir fait confiance et de m'avoir embauchée alors que je venais de débiter. C'est au quai Finkwiller que j'ai appris à faire du comptoir. C'est aussi là-bas que j'ai passé une partie du confinement pendant la pandémie et plusieurs heures après les cours à la Fac. Ce sont des moments que je n'oublierai pas.

Merci à Thierry et Karin Hauth, ainsi qu'à toute leur équipe, de m'avoir formée jusqu'à la fin du stage de 6e année.

Merci à mes proches qui m'ont accompagnée de l'enfance jusqu'au lycée, et à toutes ces belles rencontres que j'ai pu faire à la Fac, au Stift et durant le stage en Guadeloupe.

Merci à tous les professeurs de la Faculté qui nous ont formés.

Table des matières

Introduction.....	17
Partie I : Neuropathies périphériques chimio-induites.....	19
I. Généralités.....	19
1. Physiologie de la douleur.....	19
1.1 Voie de la douleur.....	19
1.1.1 Neurone primaire.....	19
1.1.1.1 Médiateurs et nocicepteurs.....	20
1.1.1.2 Fibres afférentes primaires.....	21
1.1.2 Relais et voie ascendante médullaire.....	22
1.2.3 Centres corticaux de la douleur.....	23
1.2.4 Modulation de la douleur.....	24
1.2.4.1 Contrôle segmentaire : la théorie du portillon ou “Gate Control”.....	24
1.2.4.2 Contrôles supra-spinaux.....	24
2. Classification des douleurs.....	25
2.1 Selon la physiopathologie.....	25
2.1.1 Par excès de nociception.....	25
2.1.2 Douleur neuropathique.....	25
2.1.3 Douleur nociplastique.....	25
2.2 Selon la durée d’évolution.....	26
2.2.1 Douleur aiguë.....	26
2.2.2 Douleur chronique.....	26
II. Neuropathies périphériques induites par chimiothérapie.....	26
1. Définition.....	26
2. Symptômes.....	26
3. Physiopathologie.....	27
3.1 Dégénérescence axonale (et remodelage membranaire).....	27
3.2 Modification de l’excitabilité neuronale.....	28
3.3 Réaction inflammatoire et immunitaire.....	29
3.4 Stress Oxydatif.....	29
3.5 Altération de l’homéostasie calcique.....	30
4. Agents chimiothérapeutiques responsables de neuropathies périphériques chez les patients atteints de cancer du sein.....	30
4.1 Les taxanes.....	31
4.1.1 Paclitaxel.....	32
4.1.2 Docétaxel.....	33
4.2 Eribuline.....	34
4.3 Carboplatine.....	34
4.4 Alcaloïde de la pervenche : vinorelbine.....	36
5. Traitements.....	37

Partie II : Usage de l'aromathérapie dans la prise en charge des neuropathies périphériques chimio-induites..... 39

I. Qu'est-ce que l'aromathérapie ?.....	39
1. Histoire et origine.....	39
2. Comment obtenir une huile essentielle.....	39
3. Réglementation.....	40
4. Critère de qualité des huiles essentielles et notion de chémotype.....	41
5. Mode d'emploi.....	42
6. Précaution d'emploi.....	42
II. Huiles essentielles aux propriétés antalgiques (96).....	43
1. Huiles essentielles à eugénol.....	43
1.1 Le Girofle : <i>Syzygium aromaticum</i> (L.) Merr. & L.M.Perry.....	43
1.2 Feuilles de Laurier noble : <i>Laurus nobilis</i> L. (88).....	44
2. Huiles essentielles à menthol.....	45
2.1 Menthe poivrée : <i>Mentha x piperita</i> L.....	45
2.2 Menthe des champs : <i>Mentha arvensis</i> L.....	46
3. Huiles essentielles à camphre.....	47
3.1 Romarin à camphre : <i>Rosmarinus officinalis</i> CT Camphre.....	47
3.2 Autres huiles essentielles à camphre.....	48
4. Huiles essentielles à sesquiterpènes.....	48
4.1 Poivre noir : <i>Piper nigrum</i> L.....	48
4.2 Baume de Copahu : <i>Copaifera officinalis</i> L.....	49
4.3 Camomille allemande ou matricaire : <i>Matricaria Chamomilla</i> L.....	50
4.4 Myrrhe amère : <i>Commiphora myrrha</i> (Nees) Engl.....	50
5. Huile essentielles à monoterpènes.....	51
5.1 Ajowan : <i>Trachyspermum ammi</i> (L.) Sprague (88).....	51
6. Huiles essentielles à esters.....	52
6.1 Lavande vraie : <i>Lavandula angustifolia</i> Mill.....	52
6.2 Camomille noble : <i>Chamaemelum nobile</i> L.....	53
6.3 Ylang-Ylang : <i>Cananga odorata</i> (Lam.) Hook.f. & Thomson.....	54
6.4 Hélichryse italienne ou immortelle : <i>Helichrysum italicum</i> (Roth) G.Don.....	54
7. Huiles essentielles à aldéhydes terpéniques.....	55
7.1 Citronnelle de Java : <i>Cymbopogon winterianus</i> Jowitt ex Bor.....	55
7.2 Lemongrass : <i>Cymbopogon flexuosus</i> (Nees ex Steud.) W.Watson.....	56
7.3 Eucalyptus citronné : <i>Corymbia citriodora</i> (Hook.) K.D.Hill & L.A.S.Johnson.....	56
8. Publications scientifiques sur l'usage des HE dans différents types de douleurs chez l'Homme.....	57
III. Huiles essentielles dans les douleurs neuropathiques.....	61
1. Récepteurs impliqués dans la douleur neuropathique et ciblés par les huiles essentielles... 61	
1.1 Les TRP.....	61
1.1.1 TRPV1.....	61
1.1.2 TRPM8.....	62

1.1.3 TRPA1.....	63
1.1.4 TRPV4.....	63
1.2 Les récepteurs opiacés.....	63
1.3 Les récepteurs cannabinoïdes.....	64
1.4 Les canaux voltages dépendants.....	64
1.5 Les cellules immunitaires.....	65
2. Etat des lieux des publications scientifiques sur l'usage des huiles essentielles dans les douleurs neuropathiques.....	66
Partie III : Etude de pré-test.....	74
1. Pourquoi et comment réaliser un essai clinique ?.....	74
1.1 Contexte.....	74
1.1.1 Présentation de l'Institut de Cancérologie Strasbourg Europe (ICANS).....	74
1.1.2 Genèse du projet.....	74
1.1.3 Contexte réglementaire.....	75
1.1.3.1 Statut réglementaire de l'aromathérapie.....	75
1.1.3.2 Réglementation relative aux essais cliniques : la Loi Jardé.....	77
1.2 Essai clinique : procédure pour la constitution et le traitement des demandes relevant du règlement européen sur les essais cliniques de médicaments.....	78
1.2.1 Les acteurs.....	78
1.2.1.1 Le promoteur et l'investigateur.....	78
1.2.1.2 L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament.....	78
1.2.1.3 Comité de protection de personnes.....	79
1.2.2 Constitution d'un dossier de demande.....	79
1.2.3 Validation d'une demande.....	80
2. Définition de l'étude.....	81
2.1 Objectifs.....	81
2.2 Matériels et méthodes.....	84
2.2.1 Choix des huiles essentielles.....	84
2.2.2 Choix de la voie d'administration et de la dilution.....	84
2.2.3 Choix des excipients.....	85
2.2.3.1 Les huiles végétales.....	85
2.2.3.2 Gel d'aloë-vera.....	87
2.2.4 Posologie et schéma de prise.....	88
2.2.5 Critères d'inclusion et d'exclusion.....	89
2.2.6 Evaluation de la qualité de vie et de la douleur.....	90
2.2.6.1 Evaluation de la qualité de vie.....	90
2.2.6.2 Evaluation de la douleur.....	90
2.2.7 Déroulement de l'étude.....	92
Conclusion :.....	93
Bibliographie.....	100

Liste des abréviations :

ADN : acide désoxyribonucléique

AERIO : Association pour l'Enseignement et la Recherche des Internes en Oncologie

AIED : Association Internationale pour l'Étude de la Douleur

AMPA : α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid

AMPc : adénosine monophosphate cyclique

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

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

ASIC : *Acid-sensing ion channel*

ATP : Adénosine triphosphate

BPI : *Brief Pain Inventory*

CAM : Thérapies complémentaires et alternatives

CB : cannabinoïdes

CBD : cannabidiol

CGRP : *calcitonin gene-related peptide*

CLR : *C type-lectin receptors*

COX : cyclooxygénase

CPP : Comité de protection des personnes

CPS : Code de Santé Public

CRP : protéine C réactive

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

DN4 : douleur neuropathique 4

EMA : European Medicines Agency

EORC : Essential Oil Resource Consultants

EORTC : *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*

EVA : échelle visuelle analogique

GABA-A : acide gamma-aminobutyrique A

GABA : acide gamma-aminobutyrique A

GRD : ganglion de la racine dorsale

HAS : Haute Autorité de Santé

HADS : *Hospital Anxiety and Depression Scale*

HE : huile essentielle

HER2 : récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain

HECT : huile essentielle chemotypée

HMPC : *Committee on Herbal Medicinal Products*
HUS : Hôpitaux Universitaire de Strasbourg
HV : huile végétale
IASP : *International Association for the study of Pain*
ICANS : Institut de Cancérologie Strasbourg Europe
IL : Interleukine
INM : Intervention non médicamenteuse
LANSS : *Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs*
MAP : *mitogen-activated protein*
NCCN : National Comprehensive Cancer Network
NGF : *nerve grow factor*
NHS : *National Health Service*
NK : *Neurokinin receptor*
NMDA : acide N-méthyl-D-aspartique
NPCI : Neuropathies périphériques chimio-induite
NRS : *Numerical Rating Scale*
OMS : Organisation mondiale de la santé
PUI : Pharmacie à Usage Intérieur
RGPD : Règlement Général sur la Protection des Données
RIPH : recherches interventionnelles et non interventionnelles impliquant la personne humaine
RTX : résinifératoxine
ROS : espèce réactive de l'oxygène
RSCL : Rotterdam Symptom Checklist
SAI : State Anxiety Inventory
SIDA : syndrome de l'immunodéficience acquise
TAI : Trait Anxiety Inventory
THC : tétrahydrocannabinol
TNF : *tumor necrosis factor*
TTM : *Traditional Thai Massage*
TRPA1 : *transient receptor potential cation channel subfamily A member 1*
TRPV1 : *transient receptor potential vanilloid type 1*
TRPM8 : *transient receptor potential cation channel melastatin 8*
VSH : Verran et Snyder-Halpern
5-Fu : 5-fluorouracile

Liste des figures, des tableaux et des annexes :

Figure 1 : Les médiateurs impliqués dans la nociception suite à une lésion cellulaire, leurs origines et leurs récepteurs cibles	20
Figure 2 : Fibres afférentes primaires	21
Figure 3 : Schéma de synthèse de la perception et du contrôle de la douleur	22
Figure 4 : Centres corticaux de la douleur	22
Figure 5 : Voies du contrôle supra-spinal	24
Figure 6 : Schéma des différents types de carcinomes (in situ et infiltrant)	30
Figure 7 : Structure chimique du noyau taxane	31
Figure 8 : Structure chimique du paclitaxel	32
Figure 9 : Structure chimique du docétaxel	32
Figure 10 : Structure chimique de l'éribuline	33
Figure 11 : Formation des adduits de cisplatine avec de l'ADN	34
Figure 12 : Pervenche de Madagascar	35
Figure 13 : Procédé d'extraction des huiles essentielles	39
Figure 14 : Structure chimique de l'eugénol	42
Figure 15 : Clou de girofle	42
Figure 16 : Feuilles de laurier noble	43
Figure 17 : Structure chimique du menthol	44
Figure 18 : Feuilles de menthe poivrée	44
Figure 19 : Feuilles de menthe des champs	45
Figure 20 : Structure chimique du camphre et rameaux de romarin	46
Figure 21 : Structure chimique du β -caryophyllène	47
Figure 22 : Structure chimique du chamazulène et matricaire	49
Figure 23 : Structures chimiques du δ et β -élémentènes	49
Figure 24 : Structure chimique du paracymène et semences d'ajowan	50
Figure 25 : Structure chimique de l'acétate de linalyle (à gauche), du linalol (au milieu) et fleurs de Lavande vraie (à droite)	51
Figure 26 : Structure chimique de l'angélate d'isobutyle et de l'angélate d'isoamyle et fleurs de camomille	52
Figure 27 : Structures chimiques de l'acétate de benzyle (à gauche), de l'acétate de géranyle (au milieu) et fleurs d'Ylang-Ylang (à droite)	53
Figure 28 : Structure chimique de l'acétate de néryle et hélichryse	54
Figure 29 : Structure chimique du citronellal et parties aériennes de la citronnelle	54
Figure 30 : Structure chimique du géraniol, du néral	55
Figure 31 : Feuilles d'Eucalyptus citronné	55
Figure 32 : Régulation du canal TRPV1	62
Figure 33 : Site d'action des molécules issues d'huiles essentielles ayant un effet antalgique (Arnaud GEA)	64
Figure 34 : Institut de Cancérologie Strasbourg Europe, rue Albert Calmette à Strasbourg	73
Figure 35 : Chronologie du traitement d'une demande d'essai clinique	80
Figure 36 : Zones du rachis correspondantes aux membres	87
Figure 37 : Déroulement de l'étude de pré-test	90

Tableau 1 : Les médiateurs impliqués dans la nociception suite à une lésion cellulaire, leurs origines et leurs récepteurs cibles	19
Tableau 2 : Dilution des huiles essentielles pour un usage cutané	42
Tableau 3 : Etat des lieux des publications scientifiques sur l'usage des huiles essentielles dans tous types de douleurs chez l'Homme	57
Tableau 4 : Etat des lieux des publications scientifiques sur l'usage des huiles essentielles dans les douleurs neuropathiques	66
Tableau 5 : Fréquence d'utilisation des huiles essentielles dans les études recensées	71
Tableau 6 : Liste récapitulative des pièces constitutives du dossier de demande d'autorisation d'essai clinique de médicament soumis à l'ANSM	79
Tableau 7 : Fiche de synthèse de l'étude de pré-test	81
Tableau 8 : Huiles végétales utilisées dans les études, leur propriété et pénétrabilité	84
Annexe 1 : Questionnaire DN4 : Douleur neuropathique	93
Annexe 2 : Questionnaire EORTC QLQ-C30 sur la qualité de vie (version 3)	94
Annexe 3 : Questionnaire EORTC QLQ-CIPN20 sur les symptômes des neuropathies	96

Introduction

En France, le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme et on estime à environs 21 000 nouveaux cas de cancer du sein en 2023. (1) Afin de guérir les patientes, de traiter les potentielles métastases mais aussi de réduire le risque de récurrences et d'augmenter la durée de vie, les chimiothérapies sont utilisées avant ou après une chirurgie. Elles font partie des différents traitements des cancers (en plus de la chirurgie, de la radiothérapie, de l'hormonothérapie et des thérapies ciblées) et sont souvent un traitement médicamenteux de première ligne dans de nombreuses formes de cancers.

Les chimiothérapies peuvent être utilisées seules ou en association. Elles agissent en éliminant les cellules cancéreuses et en empêchant leur multiplication. Cependant, leur mécanisme d'action n'est généralement pas spécifique des cellules cancéreuses : elles agissent également sur les cellules saines. (2) Cela engendre plusieurs effets indésirables, notamment des effets indésirables hématologiques (anémie, neutropénie, leucopénie et thrombopénie), digestifs (nausées, vomissements, diarrhées, mucites), cutanéomuqueux (syndromes mains-pied, alopecie) et neurologiques (neuropathies).

Ces derniers effets indésirables ont un impact considérable sur la qualité de vie des patientes et peuvent amener à une diminution de la dose du traitement voir à un arrêt du protocole de chimiothérapie, ce qui représente une perte de chance de guérison.

Cependant, des recommandations existent afin de diminuer ces neuropathies périphériques : il s'agit d'une part de thérapies pharmacologiques avec notamment la duloxétine, certains antiépileptiques (gabapentine et la prégabaline), et les antidépresseurs tricycliques comme l'amitriptyline. Des agents topiques à base de lidocaïne, de capsaïcine, de menthol, de baclofen, d'amitriptyline ou de kétamine ont également été étudiés et se sont révélés efficaces. Enfin, le tramadol et les opioïdes restent une alternative bien que leur efficacité est démontrée pour d'autres formes de douleur. De plus, des approches non pharmacologiques à visée préventive et curative comme la neurostimulation, l'exercice physique, la psychothérapie (3) ou encore des thérapies dites complémentaires (4) ont également montré des bénéfices bien que le niveau de preuve soit variable. (5) L'usage des thérapies complémentaires répond à une demande des patientes puisqu'une enquête menée par l'Association pour l'Enseignement et la Recherche des Internes en Oncologie (AERIO) sur 850 patients a montré que 60% d'entre eux avaient recours à ces thérapies au cours de leur prise en charge et que 84% d'entre eux les trouvaient efficaces. (6) Les huiles essentielles font justement partie de ces thérapies complémentaires. D'ailleurs, des huiles essentielles sont reconnues pour leurs propriétés

anti-douleurs, et des études ont montré que certaines huiles essentielles ont un impact sur la qualité de vie des patients. (7–9)

L'objectif de ce travail est de s'intéresser aux huiles essentielles ayant des propriétés antidouleurs pouvant être mises à profit spécifiquement dans les neuropathies chimio-induites. Dans un premier temps, un rappel sur les neuropathies et la physiopathologie de ces douleurs sera fait. Ensuite, l'intérêt des huiles essentielles et de l'aromathérapie sera abordé. Enfin, un protocole d'essai clinique, ainsi qu'un mélange d'huiles essentielles seront définis dans le présent mémoire : ce protocole aura pour objectif d'évaluer l'effet du mélange à base d'huile essentielles sur l'amélioration de la qualité de vie de patientes atteintes de neuropathies induites par des chimiothérapies indiquées dans le cancer du sein, et d'évaluer l'effet sur la sévérité des douleurs.

Partie I : Neuropathies périphériques chimio-induites

Les neuropathies périphériques sont un effet indésirable dose-dépendant des chimiothérapies et sont considérées comme le deuxième facteur limitant après la toxicité hématologique (10) : en effet, une méta-analyse réalisée en 2019 montre que sur 4 179 patients traités par chimiothérapie, 1 960 patients (soit environ 47%) développent des neuropathies périphériques chimio-induites (NPCI), dont 68 % dans le premier mois suivant le début de la chimiothérapie, 60% après 3 mois et 30% après 6 mois. (11) Elles peuvent altérer la qualité de vie des patientes et amener à une diminution de la dose des traitements, voir leur arrêt.

I. Généralités

Selon l'Association Internationale pour l'Étude de la Douleur (AIED) en 2020, la douleur est une *«expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée ou ressemblant à celle associée à une lésion tissulaire potentielle ou réelle»*. (12)

Le système neurophysiologique qui permet de détecter des stimulations douloureuses est le système de nociception : c'est une fonction défensive de l'organisme lorsque celui-ci subit une stimulation douloureuse pouvant menacer son intégrité.

La douleur est un processus sensoriel mais aussi émotionnel qui associe plusieurs composantes :

- la composante sensorielle, aussi appelée sensori-discriminative, correspond au ressenti physique du patient. C'est un décodage de la qualité, de l'intensité, de la durée et de la localisation de la douleur.
- la composante émotionnelle ou affective correspond au ressenti moral du patient. C'est la tonalité de la douleur, qui peut être perçue comme désagréable, pénible, peu supportable.
- la composante cognitive correspond au sens que le patient donne à la douleur. La perception et les réactions comportementales sont influencées par des processus mentaux.
- la composante comportementale qui est la manière dont le patient exprime sa douleur (manifestation verbale ou non verbale, influencée par l'éducation, la culture ou encore les standards sociaux). (13,14)

1. Physiologie de la douleur

1.1 Voie de la douleur

1.1.1 Neurone primaire

1.1.1.1 Médiateurs et nocicepteurs

Une douleur aiguë est une stimulation nociceptive qui a pour origine une lésion de l'organisme. Les cellules détruites par cette lésion vont libérer des molécules qui vont permettre le recrutement des cellules immunitaires qui elles-mêmes vont libérer des médiateurs permettant de lutter contre l'agression et favoriser la cicatrisation de la lésion.

Origine	Médiateurs	Récepteurs/Canaux
Cellules lésées	Protons H ⁺	ASIC, TRPV1
	Adénosine triphosphate (ATP)	P2X3/ASIC/TRPV1
	Ions potassium K ⁺	
Cellules immunitaires	Bradykinine	B2
	Sérotonine (5-HT)	5-HT
	Cytokines pro-inflammatoires (IL-1, 6 et 8, TNF, NGF)	IL
	Histamine	H1
	Acide arachidonique (Prostaglandine et Leucotriène)	EP2
Plaquettes	Sérotonine	5-HT
	ATP	P2X3/ASIC/TRPV1
Nocicepteurs	Substance P	NK1
	CGRP	CLR

ASIC : Acid-sensing ion channel; TRPV1 : transient receptor potential vanilloid type 1; IL : Interleukin; TNF : tumor necrosis factor; NK : Neurokinin receptor; CGRP : calcitonin gene-related peptide; CLR : C type-lectin receptors

Tableau 1 : Les médiateurs impliqués dans la nociception suite à une lésion cellulaire, leurs origines et leurs récepteurs cibles

Ces médiateurs se fixent sur leurs récepteurs spécifiques situés sur les nocicepteurs (ou terminaisons nerveuses libres) au niveau de tous les organes et tissus à l'exception de cerveau. Ces nocicepteurs sont des récepteurs polymodaux, c'est-à-dire, qui peuvent être activés par différents types de stimulation (mécanique, chimique, ou thermique).

plusieurs systèmes de signalisation et sont impliqués dans la nociception. Par exemple, le *transient receptor potential vanilloid type 1* (TRPV1) reconnaît les températures élevées et le *transient receptor potential cation channel melastatin 8* (TRPM8) reconnaît les températures froides. Le *transient receptor potential cation channel subfamily A member 1* (TRPA1) reconnaît quant à lui les irritants chimiques.

Les fibres A α et A β , qui sont des mécanorécepteurs : elles véhiculent les informations mécaniques, de la proprioception et du toucher, elles sont myélinisées et ont un diamètre plus grand que les fibres A δ et C. (14,16–18)

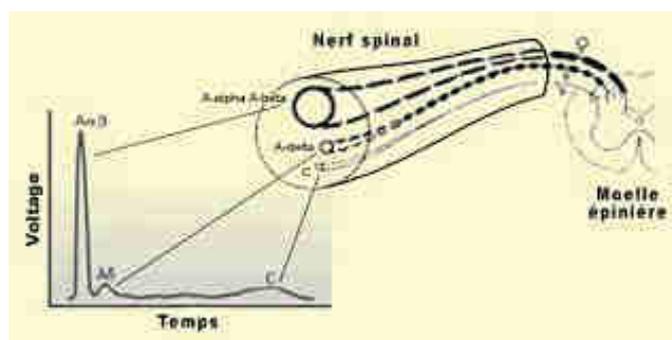


Figure 2 : Fibres afférentes primaires (19)

1.1.2 Relais et voie ascendante médullaire

Un relais sera effectué entre le premier et le deuxième neurone au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière. On différencie à ce niveau-là 2 types de neurones : le neurone nociceptif spinal qui se prolonge vers les structures supra-spinales, ainsi que le neurone inhibiteur qui va moduler l'information douloureuse issue du premier neurone.

Le deuxième neurone est activé par la fixation:

- de neuromodulateurs (substance P et du CRGP issus du nocicepteurs) sur les récepteurs NK1
- de neurotransmetteurs (glutamate) sur les récepteurs acide α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic (AMPA), kaïnate et acide N-méthyl-D-aspartique (NMDA). (20)

Le neurone secondaire subit ensuite une décussation au niveau de la moelle épinière pour se prolonger en direction du tronc cérébral où un deuxième relais avec les neurones tertiaires sera effectué. Les axones des neurones tertiaires constituent les faisceaux médullaires ascendants et remontent au niveaux du thalamus (qui est un relais obligatoire de toutes les voies ascendantes médullaires) par le faisceau spino-réticulo-thalamique pour donner naissance au faisceau

néo-spino-thalamique, au faisceau paléo-spino-thalamique, au faisceau spino-réticulaire et au faisceau spino-ponto-mésencéphalique qui vont faire le trajet jusqu'au cortex cérébrale.(14,16–18)

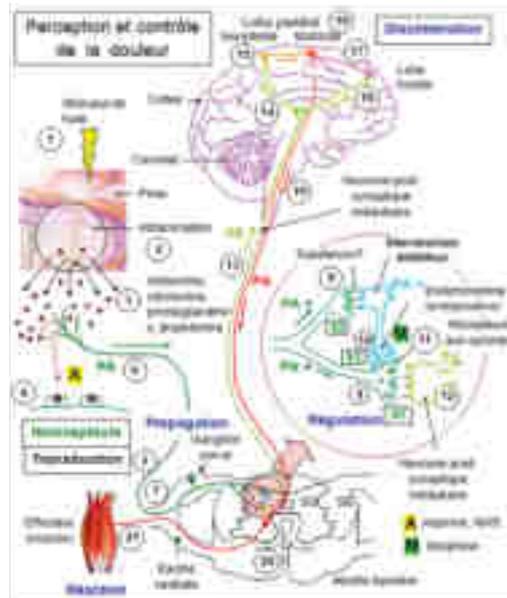


Figure 3 : Schéma de synthèse de la perception et du contrôle de la douleur

1.2.3 Centres corticaux de la douleur

La plupart des axones des neurones nociceptifs spinaux se terminent au niveau du thalamus controlatéral. De nombreuses projections thalamo corticales prennent naissance à ce niveau et se dirigent vers le cortex somatosensitif primaire (gyrus post-central) et secondaire, le cortex préfrontal, l'insula et l'amygdale fronto-orbitaire.(14,16,17)

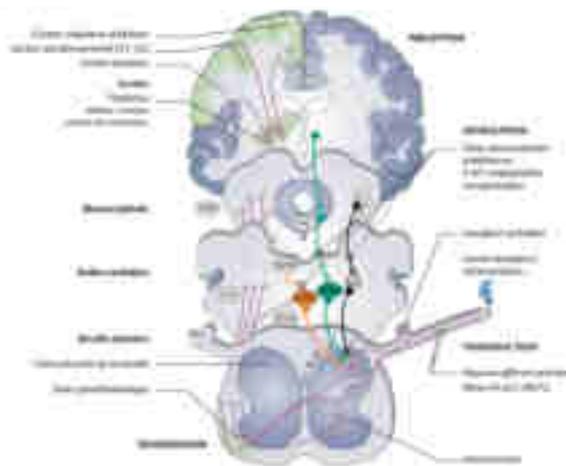


Figure 4 : Centres corticaux de la douleur (15)

1.2.4 Modulation de la douleur

Les voies descendantes vont moduler la perception de la douleur. Le stress, la peur, l'appréhension sont des facteurs psychologiques pouvant augmenter ou diminuer l'intensité de la perception douloureuse par l'activation de certaines zones cérébrales qui se projettent vers les neurones de la substance grise mésencéphalique. Un dysfonctionnement de ce système peut engendrer des douleurs chroniques. (16,17)

1.2.4.1 Contrôle segmentaire : la théorie du portillon ou "*Gate Control*"

Les nocicepteurs détectent les stimulations nociceptives qui endommagent les tissus. Ils transmettent un signal nociceptif à travers les fibres de petit calibre ($A\delta$ et C) pour informer qu'il y a un problème. Les mécanorécepteurs sont activés par une déformation des tissus. Ils transmettent l'information mécano-réceptive par les fibres de gros calibre : $A\alpha$ et $A\beta$. Ils donnent l'information sur la proprioception. Un équilibre se fera entre ces deux afférences somatiques : l'afférence dominante détermine l'état fonctionnel au système nerveux central. Si la stimulation des mécanorécepteurs est plus grande que celle des nocicepteurs, les mécanorécepteurs seront dominants. Grâce à leur grand calibre, les mécanorécepteurs inhibent les fibres de petit calibre. (21)

Ce contrôle segmentaire est responsable de la modulation de l'intensité de la douleur.

1.2.4.2 Contrôles supra-spinaux

Ce contrôle est d'origine supra-spinale mais l'effet final s'exerce sur la corne dorsale de la moelle épinière.

Au niveau du tronc cérébral, il existe deux zones dont les effets entraînent un effet antinociceptif : l'une est dans le mésencéphale, il s'agit de la substance grise périaqueducale, et l'autre est dans le bulbe rachidien : c'est le noyau raphé magnus.

Le corps cellulaire du premier neurone se trouve dans le mésencéphale au niveau de la substance grise périaqueducale. Son axone descend au niveau du bulbe dans le noyau raphé magnus, fait une synapse avec le deuxième neurone qui lui-même va descendre vers la corne postérieure et va d'une part inhiber les neurones nociceptifs de la voie ascendante, et d'autre part stimuler un interneurone inhibiteur (par libération de sérotonine et noradrénaline) qui va inhiber la communication entre le premier et le deuxième neurone de la voie ascendante en libérant de l'enképhaline.

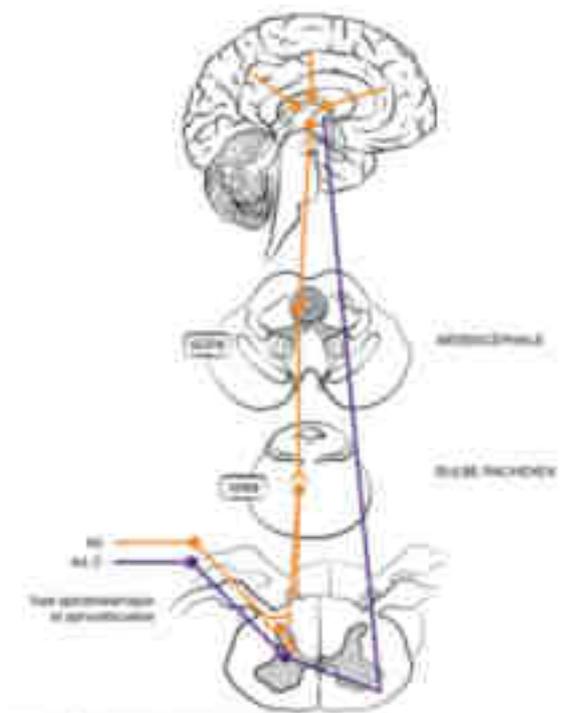


Figure 5 : Voies du contrôle supra-spinal (22)

2. Classification des douleurs

2.1 Selon la physiopathologie

2.1.1 Par excès de nociception

C'est une douleur liée à une stimulation directe des nocicepteurs de manière excessive. La douleur résultante peut être aiguë ou chronique. Elle peut être d'origine cancéreuse, post-traumatique, arthrosique ou inflammatoire. (13,14)

2.1.2 Douleur neuropathique

Selon l'*International Association for the Study of Pain* (IASP) en 2008, une douleur neuropathique est une douleur secondaire à une lésion ou une maladie affectant le système somatosensoriel. C'est une douleur chronique, invalidante et souvent séquellaire. Les origines sont nombreuses : infectieuses, traumatiques, compressives, iatrogènes. (13,23)

2.1.3 Douleur nociplastique

C'est une douleur qui résulte d'une altération de la nociception malgré l'absence d'évidence claire de lésion (ou de menace de lésion) du tissu causant l'activation des nocicepteurs périphériques, ou de

lésion du système nerveux somatosensoriel causant la douleur. Cette douleur n'est ni considérée comme nociceptive, ni considérée comme neuropathique. Elle est généralement diffuse et centrée sur un organe. Des signes comme des troubles du sommeil et de la concentration, de la fatigue, de l'anxiété et de la dépression peuvent être associés. (13,24)

2.2 Selon la durée d'évolution

2.2.1 Douleur aiguë

Une douleur aiguë est symptomatique et transitoire. Sa finalité biologique est utile et permet de préserver l'intégrité de l'organisme. Elle est toujours d'origine nociceptive et le comportement vis-à-vis de cette douleur est de type réactionnel. La composante affective est l'anxiété et le traitement sera à visée curative. (13)

2.2.2 Douleur chronique

La douleur chronique est une douleur dont la durée est supérieure à 3 mois. A l'inverse de la douleur aiguë, la douleur chronique est destructrice et peut amener à une dépression du fait de l'habituation à la douleur et de la perte d'espoir de guérison. L'objectif thérapeutique ne sera pas curatif mais réadaptatif. (13) On considère les douleurs chroniques primaires comme la fibromyalgie et les douleurs chroniques secondaires qui sont des symptômes de maladie ou d'événements sous-jacents (douleur cancéreuse, douleur iatrogène, post-traumatique).

II. Neuropathies périphériques induites par chimiothérapie

1. Définition

Une neuropathie est une atteinte du système nerveux dû à une lésion du corps cellulaire ou de l'axone des neurones. Une neuropathie périphérique résulte généralement d'une atteinte de la gaine de myéline et/ou de l'axone. L'intensité des symptômes varie selon la longueur du nerf atteint. (16)

2. Symptômes

Les neuropathies chimio-induites vont induire des troubles de la motricité mais surtout des troubles de la sensibilité au niveau des membres selon une distribution "bas et gants". Les premières manifestations de ces neuropathies sont des sensations de picotement et d'engourdissement. D'autres symptômes sensoriels dit "positifs" pourront être ressentis comme :

- une hyperalgie : augmentation de la perception de la douleur.
- une hyperesthésie : abaissement du seuil de douleur entraînant une exacerbation de la perception de la douleur.
- une paresthésie : perception anormale spontanée ou provoquée (sensation de fourmillement).
- une dysesthésie : perception anormale douloureuse spontanée ou provoquée (sensation d'aiguille dans le pied)
- une allodynie : perception douloureuse d'un stimulus normalement non douloureux
- une modification de la proprioception (25)

Ces troubles de la sensibilité vont atteindre la partie distale ou proximale du ou des membres, et peuvent se manifester de manière symétrique (par exemple au niveau des deux mains) ou asymétrique (pied droit et main gauche par exemple).

Une atteinte des fibres myélinisées (A β) est responsable des sensations de picotement, de fourmillement, de pression, de gonflement et de démangeaisons. Pour les fibres amyélinisées (A δ et C), les lésions peuvent provoquer une hyperalgie, une analgésie, une hypoesthésie, une anesthésie thermique, des paresthésies ou des douleurs. (13)

3. Physiopathologie

De multiples facteurs sont à l'origine de la physiopathologie des neuropathies périphériques chimio-induites et plusieurs mécanismes spécifiques contribuent à leur apparition. Ces mécanismes ont été largement étudiés : des effets directs sur la viabilité des neurones sensoriels liés à la pharmacologie des cytotoxiques semblent impliqués. (26) Par ailleurs, d'autres pathologies courantes pourraient expliquer la survenue des NPCI comme la dégénérescence des axones, le remodelage membranaire, une réaction inflammatoire, un stress oxydatif et une altération de l'homéostasie calcique à l'origine d'un trouble de la conduction nerveuse.

3.1 Dégénérescence axonale (et remodelage membranaire)

La dégénérescence axonale ainsi que la perte des fibres nerveuses myélinisées (fibres A δ) et non myélinisées (fibre C) après une administration à long terme d'agents chimiothérapeutiques ont été mis en évidence dans plusieurs études (27–31) et sont responsables de la perte de fonction de conduction du neurone et donc d'une altération de la perception. Une démyélinisation secondaire a aussi été décrite après l'administration de vincristine et de paclitaxel (28,31,32). Une perte de la gaine de myéline a donc aussi un impact sur la structure et la fonction de conduction du neurone dans les NPCI, bien que le mécanisme exact n'ait pas été établi.

Une modification du cytosquelette axonal, avec notamment une altération de la fonction des microtubules, impacte le transport axonal antérograde et rétrograde des vésicules synaptiques et provoque un remodelage de la membrane des axones des nerfs périphériques ainsi qu'une dégénérescence Wallérienne, c'est à dire une dégénérescence dépendante de la longueur des segments axonaux.

3.2 Modification de l'excitabilité neuronale

L'oxaliplatine et le paclitaxel diminuent l'expression de plusieurs canaux potassiques K⁺ (K2, TREK, TRAAK) dans les neurones du ganglion de la racine dorsale chez des rongeurs. Ces canaux exprimés dans les neurones nociceptifs sont connus pour maintenir le potentiel membranaire au repos de la cellule quand ils sont ouverts.

L'oxaliplatine cause également un élargissement de la phase de repolarisation, des décharges répétitives et une post-hyperpolarisation au niveau du nerf sciatique isolé du rat adulte. (33)

Les sels de platine, et notamment l'oxaliplatine, modifient la nociception par une ouverture prolongée des canaux sodiques NaV : la concentration en ions sodium dans la cellule augmente, entraînant une différence de potentiel intracellulaire et une dépolarisation. (34,35)

Les chimiothérapies agissent aussi sur d'autres récepteurs impliqués dans le système nociceptif, notamment les TRP. Le paclitaxel et la vincristine activent les récepteurs TRPA1 et TRPV4 par la génération d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) (36–38) mais possiblement aussi par la désorganisation des microtubules (39), la phosphorylation des *Mitogen-activated protein* kinases (MAP kinases) et l'activation de certaines voies de second messenger. (40). Une activation de TRPA1 est responsable d'une augmentation de la libération de glutamate, un neurotransmetteur exciteur, au niveau de la fente synaptique. Par ailleurs, il a été montré que TRPA1 est impliqué dans l'allodynie au froid induite par le paclitaxel (38), l'oxaliplatine (41,42) et dans l'hyperalgésie thermique induite par le docétaxel. TRPV4 est un capteur de pression osmotique et est quant à lui impliqué dans l'hyperalgésie mécanique. (43)

Une augmentation de l'expression de TRPV1 au début de l'hyperalgésie thermique a été observée après l'utilisation de paclitaxel, du cisplatine et de l'oxaliplatine. (44,45) Ce récepteur est impliqué dans la communication entre les neurones et des cellules de l'immunité de la peau pendant l'inflammation : il permet de libérer des cytokines et des neuropeptides pro-inflammatoires.

Les sels de platines notamment le cisplatine et l'oxaliplatine augmentent également l'expression du thermorécepteurs TRPM8 située sur les fibres A δ et C.

Les différents récepteurs TRP sont bien impliqués dans la physiopathologie des neuropathies : ils représentent donc des cibles potentielles dans la diminution des neuropathies. Ce fait sera décrit avec plus de précision dans la **Partie II**. chapitre III

3.3 Réaction inflammatoire et immunitaire

L'oxaliplatine et le paclitaxel induisent une augmentation de la libération d'interleukines IL-6, IL-8, IL1 β , de *tumor necrosis factor- α* (TNF- α) qui sont des médiateurs pro-inflammatoires affectant les fibres A et C et causent des décharges spontanées de ces fibres : cet effet est vérifié par le blocage du TNF- α par un anticorps anti TNF- α dans des neuropathies induites par vincristine (76) ou en injectant l'IL-10, une cytokine anti-inflammatoire. (111)

Chez les souris, l'oxaliplatine induit une hausse du taux de lymphocytes CD4⁺ et CD8⁺ et une diminution des cellules T régulatrices au niveau du ganglion de la racine dorsale. (46)

Par ailleurs, le nombre de macrophages et le nombre de neutrophiles (cellules impliquées dans les phagocytoses) infiltrés dans le ganglion de la racine dorsale (GRD) est augmenté après l'administration de certaines chimiothérapies. (47,48)

3.4 Stress Oxydatif

Les études s'intéressant à la physiopathologie des NPCI se penchent particulièrement sur l'atteinte des mitochondries dans les neurones. Ces organites produisent de l'ATP qui est l'énergie nécessaire au bon fonctionnement de la cellule. Ils participent également à la thermogénèse, à la synthèse d'hormones stéroïdes, de phospholipides et de l'hème, au contrôle de la concentration cytosolique en calcium, et à la production de facteurs pro-apoptotiques et de ROS responsables du stress oxydatif. Ces mitochondries sont situées dans les zones à forte consommation d'énergie. Une mauvaise localisation de ces organites entraîne une perte énergétique localisée et une dépolarisation membranaire. Cette mauvaise localisation serait due à une altération du transport axonal, notamment par un dommage des microtubules. En effet, les taxanes et les alcaloïdes de la pervenche agissent en rigidifiant ces derniers et seraient donc bien impliqués dans ce phénomène.(49)

Les chimiothérapies endommagent les mitochondries de toutes sortes de cellules, ce qui entraîne une production importante de ROS (50,51) entraînant une altération de la fonction des protéines, la formation d'une peroxydation lipidique et la production de mutations géniques. En conséquence, l'axone subit une démyélinisation et le cytosquelette subit une désorganisation. Les ROS activent également les voies apoptotiques caspases-dépendantes de la mitochondrie et la production de médiateurs pro-inflammatoires.

Un autre dommage mitochondrial est la formation d'adduits de sel de platine au niveau de l'acide désoxyribonucléique mitochondrial (ADNm) altèrent la réplication et la transcription de l'ADNm. Et comme aucun système de réparation de l'ADN dans la mitochondrie permet de contrer ces atteintes, la synthèse protéique sera modifiée et la fonction de la chaîne respiratoire sera altérée.(45) La vincristine quant à elle modifie la structure des mitochondries neuronales activant ainsi la voie de l'apoptose et altère l'excitabilité neuronale ainsi que le bon fonctionnement de la cellule. (52,53) Enfin, le paclitaxel est responsable d'une vacuolisation des axones et d'un gonflement des mitochondries. S'ensuit une production importante de ROS dans la cellule neuronale. Les mécanismes altérant la fonction de la mitochondrie par le paclitaxel ne sont pas connus avec exactitude. (54–57)

3.5 Altération de l'homéostasie calcique

Le calcium est un cation impliqué dans divers processus cellulaires et physiologiques comme la contraction musculaire ou l'exocytose. Dans les neurones présynaptiques, une dépolarisation suffisante au niveau de la terminaison axonale, zone où le nombre de canaux calciques voltages dépendants est important, va induire l'exocytose des neuromédiateurs au niveau de la fente synaptique. Ainsi, une dérégulation de la signalisation du calcium peut impacter la neurotransmission. En effet, il a été observé une dérégulation de l'homéostasie et de la signalisation du calcium dans les NPCI induites par certaines chimiothérapies (sels de platines, vincristine et paclitaxel).(58–61) Par exemple, le cisplatine augmente l'expression des canaux calcique voltage dépendant de type N (CaV2.2) au niveau du ganglion de la racine dorsale chez le rat. (62) Par ailleurs, un métabolite de l'oxaliplatine, l'oxalate, serait à l'origine d'une chélation des ions calcium Ca^{2+} intracellulaires conduisant à une hyperexcitabilité (par augmentation de la conductance de Na^+) et ainsi à une diminution du potentiel de seuil et de la résistance membranaire. A terme une douleur spontanée et une allodynie mécanique (mais pas une allodynie au froid) sont observées. L'allodynie au froid induit par l'oxaliplatine serait quant à elle médiée par les fibres sensorielles exprimant les canaux sodiques voltage dépendant $NaV1.6$. Par ailleurs, et bien que les TRP ont un rôle dans l'homéostasie ionique, ils ne semblent pas être impliqués dans l'altération de l'homéostasie calcique dans les NPCI. (63)

4. Agents chimiothérapeutiques responsables de neuropathies périphériques chez les patients atteints de cancer du sein

Il existe différents types de cancers qui sont déterminés par la malignité de la tumeur. En effet, 95% des tumeurs mammaires sont des adénocarcinomes, c'est-à-dire des tumeurs malignes qui se développent à partir de cellules épithéliales des glandes mammaires. Ces adénocarcinomes peuvent être "*in situ*" (les cellules cancéreuses sont entourées d'une membrane basale), ou infiltrants (les cellules ont infiltré les tissus environnants). Les autres tumeurs malignes sont des adénomes et des carcinomes. (64)

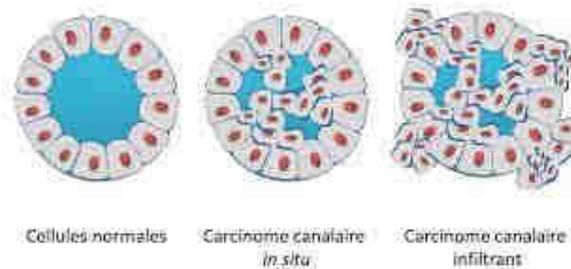


Figure 6 : Schéma des différents types de carcinomes (*in situ* et infiltrant) (65)

Pour déterminer le type de traitement qui sera mis en place, des facteurs doivent être considérés (66) :

- l'âge de la tumeur,
- le stade : défini par la classification TNM, qui détermine la taille de la tumeur, le nombre de ganglions atteints ainsi que les potentielles métastases,
- le grade : il prend en compte l'architecture de la tumeur, la taille et l'uniformité des noyaux ainsi que l'activité mitotique. Il existe trois grades, le grade III étant le degré d'agressivité tumorale le plus élevé.
- la classification moléculaire : la surexpression d'un ou plusieurs récepteurs comme les récepteurs hormonaux ou le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2) vont définir le type de traitement médical à instaurer.

Il existe différentes classes d'agents chimiothérapeutiques connues pour provoquer des neuropathies comme les inhibiteurs du protéasome (bortézomib) ou les immunomodulateurs (thalidomide). Cependant, seules les molécules induisant des neuropathies et faisant partie des recommandations de prise en charge du cancer du sein seront traitées dans ce travail de thèse. Toutes les molécules de chaque classe n'y figureront donc pas.

4.1 Les taxanes

Entre 1964 et 1966, le paclitaxel a été découvert et isolé à partir de l'écorce d'if du Pacifique (*Taxus brevifolia*) et c'est en 1979 que le mécanisme d'action exact a été identifié. Le rendement de cette molécule étant faible, les scientifiques se sont intéressés à un conifère du même genre, l'If commun (*Taxus baccata*), pour en extraire le paclitaxel. L'If commun ne produisait cependant pas la molécule d'intérêt, mais une molécule de structure proche dont le mécanisme d'action est également différent du paclitaxel : le 10-désacétylbaccatine III. C'est à partir de cette molécule que l'équipe de Pierre Potier réalisait en 1989 une hémisynthèse du docétaxel. (67)

D'un point de vue structurel, les taxanes sont des diterpènes à noyau taxane de 20 carbones, composés de 3 cycles (Figure 7) ainsi qu'un noyau oxétane (cercle bleu sur la Figure 8). Elles se fixent sur la tubuline et rigidifient les microtubules en inhibant leur dépolymérisation et en activant leur polymérisation. Les microtubules deviennent non fonctionnels et cette modification de la dynamique empêche les chromosomes de migrer de part et d'autre de la cellule lors de la mitose et induit à terme une apoptose cellulaire. (68) Les taxanes sont indiquées les cancers du sein, de la prostate, du poumon, du pancréas et des tumeurs gynécologiques. (69,70) Dans le cancer du sein les taxanes font partie du traitement standard du cancer du sein non hormono-dépendant et sont utilisés en premières lignes à la suite de cycles composés d'une anthracycline, du cyclophosphamide, ou en association avec du 5-fluorouracile (5-Fu), de l'épirubicine et/ou du trastuzumab. Elles sont utilisées aussi bien en traitement néo-adjuvant (avant la chirurgie), qu'en traitement adjuvant pour traiter des tumeurs localement avancées ou métastatiques chez des patientes. (66)

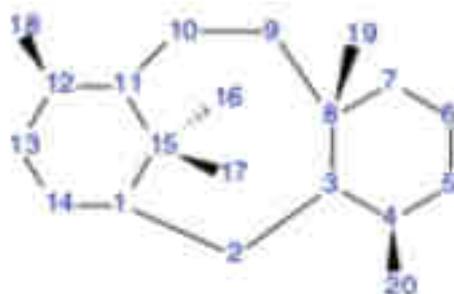


Figure 7 : Structure chimique du noyau taxane (67)

4.1.1 Paclitaxel

La structure chimique du paclitaxel se caractérise par un groupement N-benzoyle en C3' (cercle rouge sur la figure 8). (71) Il est indiqué dans les carcinomes de l'ovaire, dans les cancers bronchiques non à petites cellules avancés et dans le sarcome de Kaposi lié au syndrome de l'immunodéficience acquise (SIDA). Il est également indiqué dans le traitement adjuvant des cancers du sein non hormono-dépendants, localement avancés ou métastatiques, en association avec une

le cancer du sein, le cancer du poumon non à petites cellules, le cancer de la prostate, les cancers gastriques et le cancer des voies aéro-digestives supérieures. La posologie varie entre 75 et 100 mg/m² selon les indications, toutes les 3 semaines. (70)

Le docétaxel est utilisé à la suite de plusieurs cycles d'adriamycine associé à du cyclophosphamide pour des tumeurs HER2-, mais peut également suivre des cycles composés de 5-Fu et l'épirubicine, ou être associé au carboplatine ou au trastuzumab dans des tumeurs HER2+. Le docétaxel est retrouvé dans les protocoles néo-adjuvants, adjuvants ou pour des cancers avancés. (66)

4.2 Eribuline

L'éribuline est un analogue synthétique de l'halichondrine B, un polyéther macrolide isolé de l'éponge marine *Halichondria okadai* et dont la structure a été simplifiée. Cette molécule synthétique est indiquée dans le cancer du sein localement avancé ou métastatique et le liposarcome non résecable. Son mécanisme d'action diffère des autres poisons du fuseau mitotique tels que les taxanes : il inhibe la croissance des microtubules mais n'altère pas la phase de raccourcissement. Elle induit ainsi des agrégats de tubuline non fonctionnels qui provoquent une apoptose cellulaire dû à un blocage prolongé du cycle cellulaire en phase G2/M, ainsi qu'une perturbation des fuseaux.

La posologie recommandée est de 1,23 mg/m² en injection intraveineuse sur 2 à 5 minutes à J1 et J8 de chaque cycle de 21 jours. (75) Une étude publiée en 2018 a montré que 28% des 6 129 patients traités par de l'éribuline étaient atteints de neuropathie tout grade confondu. (76)

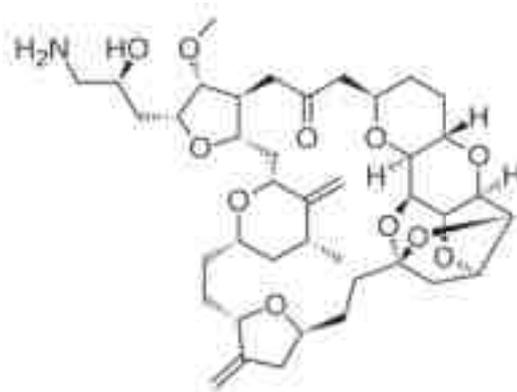


Figure 10 : Structure chimique de l'éribuline

4.3 Carboplatine

Le carboplatine est un agent alkylant appartenant à la famille des sels de platine. Ces derniers ont été utilisés en oncologie suite à la découverte du professeur de biophysique Barnett Rosenberg en 1965

qui, en ayant observé la similitude de la disposition entre les chromosomes et des limailles de fer orientées le long des lignes du champ magnétique, émis l'hypothèse qu'un courant électrique influencerait la division de la cellule. En effet, il réalisa une réaction d'électrolyse dans une cuve contenant du chlorure d'ammonium et la bactérie *Escherichia coli*, en y plaçant une électrode de chaque côté. Il n'y eut pas de division cellulaire tant qu'un courant était exercé. (77)

Les organoplatines possèdent un centre électrophile (l'atome de platine) qui va se lier de manière covalente à des sites nucléophiles (atome d'azote de la guanine) de l'ADN après hydrolyse des deux atomes de chlore pour former un adduit bifonctionnel. (Figure 11)

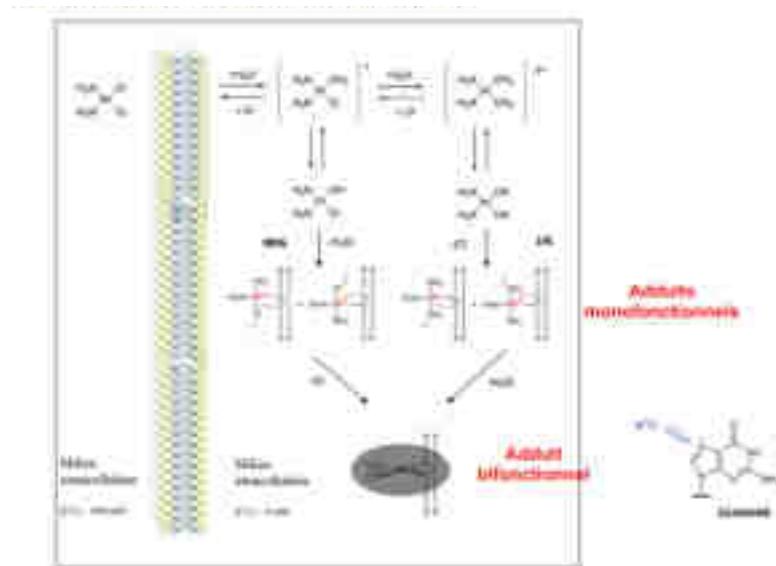


Figure 11 : Formation des adduits de cisplatine avec de l'ADN (78)

En conséquence, l'ADN subit une torsion et un encombrement stérique qui va empêcher l'action des polymérase à resynthétiser de l'ADN et va à terme altérer la croissance, la division, la différenciation et les fonctions de la cellule indépendamment de la phase du cycle cellulaire.

Les principaux effets indésirables induits par le carboplatine sont les vomissements, une néphrotoxicité et une toxicité médullaire pour laquelle une surveillance doit être effectuée pendant le traitement. Il peut également provoquer une neurotoxicité bien que cet effet soit moins fréquent que pour les autres sels de platine (cisplatine et l'oxaliplatine) et les autres classes présentées dans ce mémoire. (79)

Le carboplatine est indiqué dans le carcinome de l'ovaire d'origine épithéliale, le carcinome bronchique à petites cellules et dans le carcinome épidermoïde des voies aérodigestives supérieures. Il n'a pas d'indication dans le cancer de sein, mais il est utilisé en pratique dans des cas particuliers

de tumeurs HER2+ (en association avec le docétaxel) ou plus rarement en monochimiothérapie dans les cancers du sein métastatiques HER2-. (66)

4.4 Alcaloïde de la pervenche : vinorelbine

Ces alcaloïdes sont issus de la Pervenche de Madagascar (*Catharanthus roseus* (L.) G.Don), Apocynaceae), une plante originaire de Madagascar, mais qui est largement cultivée dans les régions tropicales. Actuellement, elle est aussi cultivée au Mexique, en Inde, en Israël et au Brésil pour un usage industriel.



Figure 12 : Pervenche de Madagascar (80)

Selon la région du monde où elle a été cultivée, les populations l'ont utilisé pour ses propriétés anti-hémorroïdaires, laxatives, diurétiques, vermifuges, antipaludéennes, "coupe-faim" ou encore hypoglycémiantes. Ce dernier effet a voulu être démontré par Robert Noble et Charles C. Beer en 1957, mais ce sont ses propriétés hématologiques qui ont finalement été mises en évidence : les animaux traités par l'extrait brut étaient atteints de leucopénie sévère et par conséquent, mouraient d'infections. Ils ont recherché la molécule responsable de cette leucopénie et c'est un an plus tard, en 1958, que la vinblastine a été identifiée. En parallèle, un autre groupe de chercheurs américains a également isolé la vincristine. Ces deux molécules ont ensuite pu être mises sur le marché et ont été utilisées en oncologie à partir des années 1970. Cependant, l'utilisation grandissante et le faible rendement de cette plante (une tonne de drogue sèche donne 100 grammes de vinblastine et 10 grammes de vincristine) ont poussé les scientifiques à synthétiser ces molécules en laboratoire. C'est par ce biais-là que la structure de ces alcaloïdes a été découverte : elle est composée de deux noyaux spécifiques, la vindoline et la catharanthine, en quantité largement supérieure par rapport aux deux premières molécules dans la drogue sèche (environ 300 grammes pour une tonne). Cette découverte a par la suite permis de réaliser des synthèses totales ou des hémisynthèses de nouvelles molécules comme la vinorelbine, ou la vindésine. (77)

Les alcaloïdes de la pervenche sont des poisons du fuseaux mitotique : ils empêchent la formation des fuseaux nécessaires à la migration des chromosomes de part et d'autre de la cellule pendant la mitose. La cellule reste bloquée dans cette phase mitotique et ne peut plus se diviser.

Les alcaloïdes de la pervenche font désormais rarement partie des protocoles standards de traitement du cancer du sein, mais font partie des traitements alternatifs de dernière ligne du cancer du sein métastatique. (66)

La vinorelbine est indiquée dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules et dans le cancer du sein avancé. La posologie usuelle dans le cancer du sein est de 25 à 30 mg/m² injectés pendant 6 à 20 minutes de J1 à J5. (81) La vinorelbine existe également sous forme de capsule molle à avaler, à 20 mg par capsule. Les posologies varient de 120 mg (60 mg/m²) à 160 mg par semaine (80 mg/m²). (82)

En pratique, elle est utilisée en monothérapie ou en association avec du docétaxel ou de la capécitabine dans les cancers du sein HER2- métastatiques. Elle est proposée en troisième ligne dans le cancer du sein HER2+ métastatique associé au trastuzumab.(66)

5. Traitements

Plusieurs approches pharmacologiques et non pharmacologiques sont aujourd'hui recommandées par les sociétés, comités ou conseils en oncologie dans les NPCI.

En ce qui concerne les thérapies pharmacologiques, la duloxétine, un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine a été largement étudié et a montré son efficacité dans la réduction des neuropathies (bien que cette réduction ait été plus importante chez des patients traités par du cisplatine que chez patients traités par des taxanes). Une autre molécule de cette classe, la venlafaxine, est elle aussi efficace bien que l'essai ait compté un faible nombre de patients (N=46). Par ailleurs, les anticonvulsivants ayant un effet stabilisant de membranes, comme la gabapentine et la prégabaline, sont connus pour améliorer divers types de neuropathies même si leur efficacité dans les NPCI précisément n'a pas été prouvée. Il en va de même pour le tramadol et les autres opioïdes forts qui ont démontré leur efficacité dans tous types de neuropathies. Enfin, l'amitriptyline, un antidépresseur tricyclique a aussi montré une réduction des NPCI bien qu'il ait été étudié sur un faible nombre de patients (N=46). (83) Ainsi, la duloxétine est le traitement de premier choix dans les NPCI. S'il est inefficace ou s'il est contre-indiqué, ce sont les anticonvulsivants qui seront proposés en priorité.

La voie cutanée utilisant des topiques à base de menthol à faible dose (1%) sous forme de crème, de patchs de capsaïcine à 8%, de gel de baclofen, d'amitriptyline et de kétamine ont diminué le score de douleur après plusieurs semaines. (84–86) A savoir que ces traitements restent des traitements

symptomatiques et non curatifs : ils permettent une amélioration modérée à court terme des neuropathies.

A propos des thérapies non pharmacologiques, l'exercice physique et les exercices de musculation et de stimulation des fonctions sensorimotrices sont recommandés. La compression, la cryothérapie, l'acupuncture sont des options mais les données prouvant leur efficacité sont insuffisantes pour les recommander. Elles peuvent être utilisées en plus des traitements pharmacologiques.

Conclusion

En conclusion de cette première partie, les patientes atteintes du cancer du sein et traitées par les chimiothérapies conventionnelles (notamment les taxanes) développeront très probablement des neuropathies. Ces dernières impactent lourdement leur qualité de vie du fait de leur caractère chronique et douloureux, et peuvent amener l'équipe médicale à diminuer ou arrêter le protocole en cours.

De nombreuses études ont permis de mieux comprendre la physiopathologie. Ainsi, le remodelage membranaire, l'inflammation, les récepteurs TRP, les récepteurs induisant l'excitabilité neuronale (Nav, K⁺), et l'homéostasie calcique semblent impliqués dans les neuropathies. Cependant, d'autres recherches sont nécessaires pour approfondir la compréhension de la physiopathologie.

Des traitements visant à diminuer les neuropathies ou le score de douleur sont recommandés par des institutions spécialisées en oncologie. La duloxétine, la gabapentine et la prégabaline sont les thérapies par voie orale les plus courantes. Les agents topiques à base de capsaïcine et de menthol ont également leur intérêt et des thérapies non pharmacologiques ont montré leur pertinence dans la prise en charge des patients souffrant de neuropathies. Cependant, les mécanismes d'actions de toutes ces thérapies ne sont pas encore bien compris, l'amélioration est modérée et est démontrée à court terme et limite ainsi l'efficacité de prise en charge des patientes.

La prochaine partie montrera qu'il existe des huiles essentielles ayant un effet antalgique, que certaines agissent sur les processus à l'origine des neuropathies et qu'elles peuvent avoir un intérêt pour améliorer la qualité de vie et la douleur des patientes.

Partie II : Usage de l'aromathérapie dans la prise en charge des neuropathies périphériques chimio-induites

Après s'être intéressé à l'origine des NPCI utilisées dans le traitement du cancer du sein (ainsi que les traitements utilisés pour diminuer ces neuropathies et leurs limites), la deuxième partie étudiera l'intérêt de l'aromathérapie pour diminuer cet effet indésirable, et les huiles essentielles pertinentes pour ce type de douleur.

I. Qu'est-ce que l'aromathérapie ?

1. Histoire et origine

Aroma signifie "odeur" et *thérapie* "soin" ou "cure" en grec.

L'usage de l'aromathérapie est intimement lié à l'usage des plantes aromatiques et de leurs extraits par différentes civilisations au cours de l'histoire. La première utilisation date d'il y a 40 000 ans en Australie : les aborigènes utilisaient les feuilles d'arbre à thé (*Melaleuca alternifolia*) pour leurs propriétés anti-infectieuses et antifongiques. Mais les régions du monde ayant apporté le plus de connaissances sont la Chine, le Bassin-Méditerranéen et la région longeant le fleuve de l'Indus. Les Egyptiens et les Perses ont aussi utilisé des mélanges aromatiques et développé des techniques de distillation.

Jusqu'au XX^{ème} siècle, l'aromathérapie était utilisée en Europe pour l'usage quotidien ou en soin préventif des infections de peste par exemple.

Les expérimentations visant à démontrer les propriétés des huiles essentielles datent de la deuxième partie du XIX^{ème} siècle, avec Charles Chamberland qui mesurait l'effet antiseptique des huiles essentielles de giroflier et d'origan sur le bacille de charbon. Mais l'aromathérapie moderne a connu son essor consécutivement à l'accident de René-Maurice Gattefossé, un ingénieur chimiste issu d'une famille de parfumeurs. Suite à une explosion dans son laboratoire, ce dernier eut la main brûlée et décida de la plonger dans de l'huile essentielle de lavande : il ressentit un soulagement immédiat et la rapidité de cicatrisation des plaies attira son attention. C'est après cet événement de 1928, qu'il consacra ses recherches à l'étude des relations structure-activité et des propriétés des différentes des molécules composant les huiles essentielles. (87–89)

2. Comment obtenir une huile essentielle

Selon la Pharmacopée Européenne (X^{ème} édition), une huile essentielle est définie comme "*un produit odorant, généralement de composition complexe, obtenu à partir d'une matière première végétale*

botaniquement définie, soit par extraction à la vapeur, 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.”(90)

L'extraction à la vapeur est le procédé le plus courant : les plantes aromatiques sont mises dans une cuve qui sera traversée par de la vapeur d'eau. Cette vapeur d'eau va s'enrichir en huiles essentielles. Elle va ensuite traverser un serpentin contenu dans une cuve d'eau froide, où la vapeur va se condenser et va être récupérée dans une dernière cuve appelée un essencier. Dans cette dernière, les huiles essentielles et la phase aqueuse vont se séparer du fait de leur différence de densité et de polarité : les huiles essentielles ayant une plus faible densité que l'eau, vont être récupérées dans le haut de la cuve par débordement.

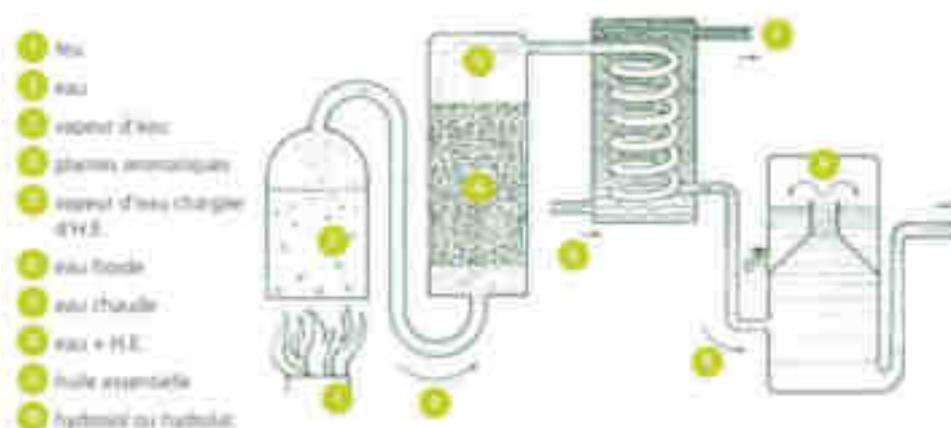


Figure 13 : Procédé d'extraction des huiles essentielles (89)

L'hydro-distillation est une technique adaptée aux plantes qui peuvent s'agglutiner comme la lavande, la rose ou encore l'ylang-ylang. Contrairement à la technique de l'extraction à la vapeur, les plantes sont ici mises dans une cuve d'eau pour éviter ce phénomène d'agglutination.

Pour finir, l'expression à froid est utilisée pour certains pour les agrumes. C'est un procédé mécanique qui vise à faire éclater les "poches" remplies d'essence, situées dans l'écorce de ces fruits. C'est une méthode sans chauffage qui soumet la substance végétale à une forte pression. L'essence est récupérée après décantation et centrifugation. (89)

3. Réglementation

En France, il n'y a pas de réglementation propre à l'aromathérapie ou aux huiles essentielles; c'est en effet l'usage dont fera l'objet l'huile essentielle qui déterminera la réglementation à respecter. Ainsi,

pour un usage thérapeutique, une huile essentielle est considérée comme une «préparation à base de plantes» selon l'ANSM (91).

Pour un usage cosmétique, soit elles entrent dans la composition des parfums et savons, dans quel cas elles sont considérées comme des ingrédients. Soit, les huiles essentielles sont vendues non diluées et sont destinées à un usage cosmétique, c'est à dire, à être mise “*en contact avec les parties superficielles du corps humains [...] ou avec les dents et les muqueuses buccales*” et dont leurs fonctions est “*exclusivement ou principalement de nettoyer, parfumer, modifier l'apparence, protéger, maintenir en bon état ou de corriger les odeurs corporelles*”. Dans ce cas précis, elles suivent le règlement des cosmétiques. (92)

Les huiles essentielles peuvent également être utilisées à des fins aromatiques (dans quel cas elle suivent la réglementation européenne relative aux arômes) (86) ou en tant que complément alimentaire : la fabricant doit alors faire une déclaration auprès de la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF) (94)

4. Critère de qualité des huiles essentielles et notion de chémotype

Une huile essentielle est un assemblage moléculaire complexe où chaque molécule peut avoir une propriété différente d'une autre. Il est ainsi essentiel de connaître les compositions chimiques exactes de chaque huile essentielle puisque dans une même espèce botanique, ces compositions chimiques peuvent différer entre plusieurs sous-espèces, variétés, cultivars ou taxons de plantes aromatiques. C'est ainsi qu'est né le terme de chémotype, ou “*race chimique*” qui permet de classifier les huiles essentielles selon leur chimie, leur biologie et leur botanique. Le chémotype d'une huile essentielle dépend des conditions de vie (climat, type de sol, pays de culture) et du moment de récolte. Un exemple d'huile essentielle chémotypée (HECT) est le romarin (*Rosmarin officinalis*) qui, en fonction de son biotope, va avoir une composition chimique différente :

Le romarin à camphre (*Rosmarinus officinalis* CT camphora) est cultivé en Provence. La présence du camphre lui confère notamment des propriétés décontracturantes musculaires. Le romarin à verbénone (*Rosmarinus officinalis* CT verbénone) est cultivé davantage en Corse et contient de la verbénone ainsi que de l'acétate de bornyle qui vont avoir un effet drainant et régénérant hépatique. Pour finir, le romarin à cinéole (*Rosmarinus officinalis* CT cinéole) qui est cultivé principalement au Maroc et en Tunisie va avoir des propriétés expectorantes et mucolytiques. (95)

La qualité d'une huile essentielle est donc liée à son espèce botanique et à son biotope, mais est également liée à des facteurs externes comme le mode de culture (culture biologique, sauvage ou industrielle), le savoir-faire du distillateur, le type d'équipement utilisé ou encore la qualité de l'eau utilisé pour la distillation.

5. Mode d'emploi

Les huiles essentielles peuvent s'utiliser par différentes voies : la voie orale, cutanée et respiratoire sont les plus courantes. Les voies buccales, annales et vaginales sont des voies permettant une absorption plus rapide des huiles essentielles du fait de la forte perméabilité et sensibilité des muqueuses. Ces voies internes requièrent donc une plus grande précaution d'emploi et nécessitent un avis médical ainsi qu'une prescription médicale afin de pouvoir préparer les formes galéniques adaptées dans une pharmacie d'officine ou une pharmacie à usage intérieur.

Avant l'utilisation d'une ou plusieurs huiles essentielles par voie cutanée, il est préférable de diluer l'huile essentielle dans un excipient lipophile (tel qu'une huile végétale dans laquelle l'huile essentielle se solubilise facilement) ou un gel, afin d'améliorer la tolérance cutanée et diminuer le risque d'irritation et de sensibilisation à l'huile essentielle. De plus, il est recommandé de réaliser un test de tolérance dans le pli du coude avant l'application du mélange sur une plus grande surface, et d'en observer l'effet après au moins 24 heures pour s'assurer qu'il n'y a pas d'allergie.

6. Précaution d'emploi

Les huiles essentielles ont un profil moléculaire complexe et certains des composés sont irritants pour la peau et les muqueuses. Leur utilisation n'est donc pas anodine et doit respecter certaines précautions d'emploi. De manière générale, certaines familles de molécules sont contre-indiquées pour une population donnée (nourrissons, enfants, femme enceinte et/ou allaitante, épileptique). Il faudra toujours veiller à ce que la voie d'utilisation choisie et ses modalités d'utilisation soient adéquates. Par exemple une huile essentielle de thym à thymol (*Thymus vulgaris L.* CT thymol), riche en phénols, peut s'utiliser par voie orale mais ne pourra pas être utilisée par voie cutanée.

Les dosages et dilutions devront être scrupuleusement respectés en fonction du type d'huile essentielle, de l'indication, de l'âge et de l'état physiopathologique du patient.

<u>Dilution des huiles essentielles en pratique</u>	
1%	Usage dermocosmétique
3%	Action tégumentaire
5-7%	Action sur le système nerveux et système circulatoire
10%	Douleur musculaire, tendineuse et articulaire
> 15%	Action anti-infectieuse, sur avis d'un professionnel

Tableau 2 : Dilution des huiles essentielles pour un usage cutané (87)

II. Huiles essentielles aux propriétés antalgiques (96)

La liste suivante présente les huiles essentielles les plus courantes mentionnées pour leur effet anti douleur. Cette liste est non exhaustive.

1. Huiles essentielles à eugénol

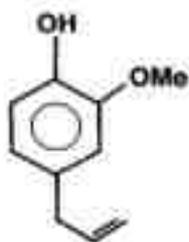


Figure 14 : Structure chimique de l'eugénol (88)

1.1 Le Girofle : *Syzygium aromaticum* (L.) Merr. & L.M.Perry



Figure 15 : Clou de girofle (97)

Composition : eugénol (70-80%), α et β -caryophyllène (3,2-4,8%)(88).

Famille botanique : Myrtacées

Parties distillées : clous, feuilles

Propriétés : anesthésiantes local, anti-infectieuses et toniques générale

Mécanismes d'action : action anesthésiante de l'eugénol par inhibition des canaux sodium voltage dépendant. (98,99) Il module également la nociception par son action sur le système opioïde et cholinergique (98); au niveau du récepteur de l'acide gamma-aminobutyrique A (GABA-A) des neurones sensoriels par diminution le potentiel d'action. (100) L'eugénol a aussi une action anti-inflammatoire par inhibition d'une part de la libération de médiateurs de l'inflammation et des protéines du remodelage tissulaire, et d'autre part en diminuant le niveau d'expression des gènes des protéines pro-inflammatoires (cytokines). Il inhibe également l'activation du TNF- α et l'expression de la cyclooxygénase 2 (COX-2) (46) et active les TRPV 1 et 3 et le TRPA1 (98,102,103). Le β -caryophyllène joue également un rôle anti douleur : il a une action analgésique par fixation sur les récepteurs cannabinoïdes 2 (CB2). (104)

Indications : infection, asthénies, névralgies et sciatiques (88)

Précautions d'emploi : l'huile essentielle de girofle est irritante. Bien que l'*European Medicines Agency* (EMA) préconise des dilutions à 50% maximum, précisément dans les douleurs buccales liées au caries (105), une dilution à 5% permet une meilleure observance de la part du patient tout en ayant un effet anesthésiant. Un usage d'une semaine maximum est recommandé. (96)

1.2 Feuilles de Laurier noble : *Laurus nobilis* L. (88)



Figure 16 : Feuilles de laurier noble (106)

Composition : eugénol (3%), 1,8-cinéole (35 à 45%), linalol (8 à 16%) et α -terpinéol (1,5 à 4,5%). (87,88)

Famille botanique : Lauracées

Parties distillées : feuilles

Propriétés : antalgiques, expectorantes et équilibrantes

Mécanismes d'action : action antidouleur et anti-inflammatoire du 1,8-cinéole qui active d'une part le TRPM8 et induit un influx d'ions calcium à travers la membrane plasmique à une concentration de 0,3 à 3 mM. (107) Le 1,8-cinéole est aussi un antagoniste du TRPA1 (108), récepteur impliqué dans la douleur lorsqu'il est activé par la chaleur, le froid ou des ligands endogènes (109). L'effet antalgique est aussi lié à la présence d'eugénol mais dans une moindre mesure.

Indications : arthrite, les névrites virales ou encore les dystonies neurovégétatives. Elle est aussi utilisée en odontalgie. (88)

Précautions d'emploi : du fait d'un risque allergisant, il est recommandé de diluer cette huile essentielle et de l'utiliser avec prudence chez les personnes présentant un terrain allergique. (96)

2. Huiles essentielles à menthol

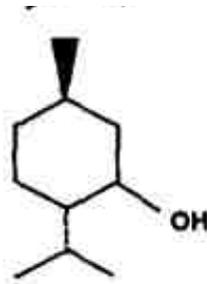


Figure 17 : Structure chimique du menthol (88)

2.1 Menthe poivrée : *Mentha x piperita* L.



Figure 18 : Feuilles de menthe poivrée (110)

Composition : menthol (38 à 48%), de menthone (20 à 65%) et d'acétate de menthyle (2,8 à 10%).(88)

Famille botanique : Lamiacées

Parties distillées : feuilles

Propriétés : analgésiques par effet froid, stimulantes, protectrices hépato-pancréatique, toniques digestive et cérébrale. (88,96)

Mécanismes d'action : le menthol est responsable de la sensation de froid. En effet, il agit en activant le canal cationique non sélectif TRPM8 qui produit une analgésie lorsqu'il est activé par des températures froides. (96,107,108,111)

Indications : affections nerveuses douloureuses comme les migraines, le zona, les névrites virales, les névralgies, les sciaticques ou les neuropathies (112) et les affections articulaires comme les tendinites, les entorses, voir les hématomes. Des propriétés stimulantes et protectrices hépato-pancréatiques, toniques digestives et cérébrales sont aussi mentionnées. (87,96) L'HE de menthe poivrée permet également de soulager les symptômes de la toux, du rhume, de la congestion nasale et des états pyrétiques. (113)

Précautions d'emploi : elle est contre-indiquée chez la femme enceinte et allaitante. Selon l'EMA son usage est possible dès l'âge de 4 ans à un dosage compris entre 2 et 10% par voie cutanée uniquement. Pour les enfants de 2 ans et moins, l'huile essentielle de menthe poivrée peut provoquer un laryngospasme et une apnée, ainsi, son usage est contre-indiqué jusqu'à 2 ans et fortement déconseillé jusqu'à 4 ans. Pour les adultes, la voie nasale est possible (à une dilution de 1 à 5%) en plus de la voie cutanée (diluée de 5 à 10% préférentiellement, mais peut également être diluée à 20% dans certains cas.) La voie orale est également possible mais ne fait pas partie des recommandations de l'EMA. (87) Il n'est pas recommandé d'utiliser cette huile essentielle plus de deux semaines. (113) Les asthmatiques et les épileptiques ne devront pas utiliser cette huile essentielle. Pour finir, il sera privilégié de l'appliquer sur une petite surface. (96)

2.2 Menthe des champs : *Mentha arvensis* L.



Figure 19 : Feuilles de menthe des champs (114)

Composition : menthol (70-80%) et de menthone (15-20%) (87,88)

Famille botanique : Lamiacées

Parties distillées : feuilles

Propriétés : analgésiques par effet froid, stimulantes, protectrices hépato-pancréatique, toniques digestive et cérébrale

Mécanismes d'action : le mécanisme d'action est similaire à celui de la menthe poivrée; le menthol active le TRPM8. En plus de ses propriétés toniques, hépato-stimulantes et antalgiques, son effet anesthésiant est plus marqué que la menthe poivrée.

Indications : atteintes nerveuses douloureuses et pour la paresse digestive.

Précautions d'emploi : les précautions d'emploi quant à la femme enceinte et allaitante, les épileptiques et les asthmatiques sont identiques à celle de la menthe poivrée. L'EMA ne donne pas d'indication quant à l'âge et les dosages d'utilisation, mais dans un principe de similitude, elle sera contre-indiquée chez l'enfant de moins de 2 ans et fortement déconseillé chez les enfants de moins de 4 ans. Une dilution maximale à 10% sera possible par application cutanée sur une petite surface. (96)

3. Huiles essentielles à camphre

3.1 Romarin à camphre : *Rosmarinus officinalis* CT Camphre

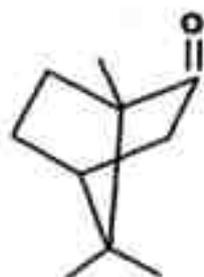


Figure 20 : Structure chimique du camphre (88) et rameaux de romarin (115)

Composition : bornéone (camphre) (30%), 1,8 cinéole (30%) (87,88)

Famille botanique : Lamiacées

Parties distillées : rameaux

Propriétés : analgésiques par sensation de chaud, myorelaxant, décontracturant, cholérétique et cholagogue.

Mécanismes d'action : action du camphre sur les récepteurs TRPM8, TRPV1 et TRPV3. Le premier est un récepteur sensible aux températures froides alors que le deuxième est sensible aux températures chaudes. (96) Augmentation du flux sanguin au niveau du muscle et de la peau.

Indications : contractures, crampes, myalgies, faiblesses cardiaque, stases circulatoire, maladie de Raynaud, pré/récupération sportive

Précautions d'emploi : chez les enfants à partir de 6 ans car le camphre est neurotoxique. Il est contre indiqué chez la femme enceinte et allaitante, les épileptiques, les asthmatiques ou les personnes présentant une obstruction biliaire. (96)

3.2 Autres huiles essentielles à camphre

Les huiles essentielles de lavandin (*Lavandula hybrida super*) et de lavande aspic (*Lavandula latifolia* Medik.) de la famille des lamiacées, contiennent également du camphre.

Le lavandin en contient environ 5%. Il est également riche en esters (acétate de linalyle 40%, acétate de bornyle, de géranyle et de lavandulyle) et en monoterpénols (linalol 30%, bornéol 2,25%). Il est utilisé pour ses propriétés antispasmodiques, calmantes, sédatives et décontractantes musculaires mais aussi pour ses propriétés anti-infectieuses et cicatricielles dans diverses dermatoses. (87,88)

La lavande aspic contient quant à elle entre 10 et 15% de camphre. De plus, elle contient 30% à 40% de monoterpénols (dont le linalol 2,5-5,5%, bornéol 1-2,5%, terpinéol-4, nérol) et environ 35% d'oxydes terpéniques (25-38% de 1,8 cinéole). La lavande aspic est une huile essentielle largement utilisée dans les brûlures, les piqûres d'insectes notamment les piqûres vives (guêpes, abeilles, méduses), mais aussi dans les plaies, les escarres, ou le psoriasis, du fait de ces propriétés cicatrisantes. Ses propriétés anti-infectieuses et immunostimulantes peuvent être mises à profit dans les infections virales et ORL. De plus, c'est une huile essentielle expectorante et mucolytique ayant un intérêt dans les toux quinteuses. Enfin, elle peut être utilisée pour les névralgies pour ses propriétés antalgiques et anti-inflammatoires. (87,88)

4. Huiles essentielles à sesquiterpènes

4.1 Poivre noir : *Piper nigrum* L.

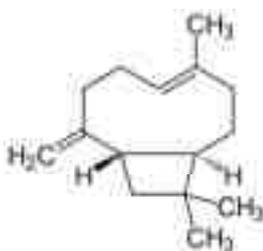


Figure 21 : Structure chimique du β -caryophyllène (116)

Composition : 35 à 90% de sesquiterpènes dont le β -caryophyllène (25-51%), α -copaène (2%), β -bisabolène (2%) et de 5 à 55% de monoterpènes dont le limonène (12-18%), le β -thujène (20%), le carène (8-19%), l' α -pinène (7-10%) et le β -pinène (7-24%) (88,117). La variation de la composition en monoterpènes dépend de la provenance du poivre : l'huile essentielle d'un poivre issu d'Inde ou de Madagascar semble plus riche en monoterpènes (87,118–120), que l'huile essentielle d'un poivre issu d'Indonésie qui elle contient des monoterpènes en plus faible quantité. (88,117)

Famille botanique : Piperacées

Parties distillées : fruits

Propriétés : toniques, stimulantes des glandes digestives, antalgiques et odontalgiques

Mécanismes d'action : action du β -caryophyllène sur les récepteurs cannabinoïdes 2 (CB2) (121,122) diminution de la libération de cytokines pro-inflammatoires. (123)

Indications : odontalgie, insuffisance digestive et hépato pancréatique, douleur

Précautions d'emploi : sensibilisant potentiel du fait de la présence de monoterpènes qui peuvent vite s'oxyder en cas de mauvaises conditions de stockage (veiller à toujours bien refermer et conserver le flacon). (87)

4.2 Baume de Copahu : *Copaifera officinalis* L.

Composition : 72 à 90% de sesquiterpènes avec en majorité du β -caryophyllène (6-53%), α -copaène (5-16%), trans- α -bergamotène (3-12%), β -bisabolène (5-33%) α -cubébène (3-3,5%) (87,88,124–126).

Familles botanique : Fabacées

Parties distillées : oléorésines

Propriétés : anti-inflammatoires, cicatrisantes cutanée, analgésiques (121) et anti-nociceptives (127)

Mécanismes d'action : activation des récepteurs opioïdes qui induit un effet anti nociceptif (chez des souris) (127), action du β -caryophyllène sur les récepteurs cannabinoïdes CB2 (121,122) et diminution de l'expression du TNF- α et de l'IL-1 β . (104,122)

Indications : arthrite, rhumatismes, tendinopathies, courbatures, plaies, ulcères, eczéma

Précautions d'emploi : à utiliser diluée et par voie cutanée uniquement, ne pas utiliser chez les femmes enceintes et allaitantes et chez les moins de 3 ans. (87,96)

4.3 Camomille allemande ou matricaire : *Matricaria Chamomilla* L.

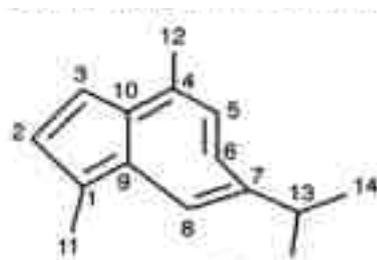


Figure 22 : Structure chimique du chamazulène (88) et matricine (128)

Composition : chamazulène (5-18%), bisaboloxydes A et B (33%), α -bisabolol (8%)(87,88,129)

Famille botanique : Asteracées

Parties distillées : fleurs

Propriétés : décongestionnantes, anti-inflammatoires, antidouleurs, stomachiques, antiallergiques, anti-prurigineuses (87,88,130)

Mécanismes d'action : action anti-inflammatoire par diminution de la production d'eicosanoïdes et par inhibition de la synthèse des leucotriènes (131), analgésie périphérique due au bisaboloxyde et analgésie central due au bisabolol qui module l'activité du récepteur TRPV1 (132)

Indications : dermatoses, plaies infectées, ulcère gastroduodéal, dysménorrhées

Précautions d'emploi : bonne tolérance, odeur pouvant être désagréable (96)

4.4 Myrrhe amère : *Commiphora myrrha* (Nees) Engl.



Figure 23 : Structures chimique du δ et β -élémenes (133)

Composition : δ et β élémènes 29%, 2-methoxyfuranodiene et 2-acetoxifuranodie (87,88)

Famille botanique : Burseracées

Parties distillées : gomme-résine

Propriétés : anti-inflammatoires, antalgiques, anesthésiantes, antivirales, vulnéraires, potentiel anticancéreux du δ et β -éléments (effet cytotoxique et induction de l'apoptose) (134)

Mécanismes d'action : analgésie périphérique par inhibition des récepteurs centraux, notamment les récepteurs opioïdes et blocage du courant entrant de Na^+ dans la cellule des mammifères (135), bloque l'IL-1 (87)

Indications : douleurs, arthrite/arthrose, plaies, dysenteries (87)

Précautions d'emploi : bonne tolérance, à utiliser diluée pour une application cutanée et à conserver à l'abri de la lumière et de la chaleur. Déconseillée chez les moins de 6 ans. (87)

5. Huiles essentielles à monoterpènes

5.1 Ajowan : *Trachyspermum ammi* (L.) Sprague (88)



Figure 24 : Structure chimique du paracymène (88) et semences d'ajowan (136)

Composition : paracymène (20-25%), thymol (40-48%), carvacrol (<7%) (88)

Famille botanique : Apiacées

Parties distillées : semences

Propriétés : anti-infectieuses, antalgiques percutanée (paracymène), toniques générale.

Mécanismes d'action : action du thymol sur les récepteurs α -adrénergiques induisant un effet antalgique (137) ainsi que sur le TRPV3 (138). Une étude menée par Hossein Dashti-Rahmatabadi et al. sur des souris recevant des stimuli thermiques a montré une augmentation du temps de latence du coup de queue deux heures après l'injection intra-péritonéale d'extrait d'Ajowan, ce qui prouve un effet antinociceptif de l'Ajowan. Le mécanisme d'action exacte n'est pas encore démontré mais pourrait provenir d'une action sur les récepteurs opioïdes. (139)

Indications : troubles digestifs, nausées, colites et dermatoses infectieuses, rhinites, bronchites, tendinites, douleurs musculaires.

Précautions d'emploi : à utiliser en dilution élevée pour diminuer la concentration, car le thymol et le carvacrol sont irritants pour la peau et la muqueuse. L'huile essentielle d'ajowan est hépatotoxique si

elle est prise par voie orale (par principe de précaution, il est recommandé d'utiliser un hépatoprotecteur comme l'huile essentielle de citron ou de basilic). L'huile essentielle d'Ajowan est contre-indiquée chez les femmes enceintes et chez les personnes ayant des antécédents d'ulcères gastro-duodénaux. (95,96). Elle est contre-indiquée avant 6 ans et déconseillée sans l'avis d'un spécialiste avant 12 ans. Ne pas l'utiliser à dose élevée et sur une durée prolongée.

6. Huiles essentielles à esters

6.1 Lavande vraie : *Lavandula angustifolia* Mill.

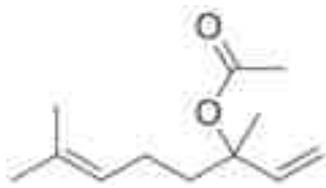


Figure 25 : Structure chimique de l'acétate de linalyle (à gauche), du linalol (au milieu) (140) et fleurs de Lavande vraie (à droite) (141)

Composition : acétate de linalyle 42-52%, linalol 32-42%, 1,8-cinéole (0,7-2,3%), β -caryophyllène 1%) (87,88)

Famille botanique : Lamiacées

Parties distillées : fleurs

Propriétés : anti-inflammatoires et antalgiques lié au linalol (142), anesthésiques, antispasmodiques, relaxantes, anxiolytiques, cicatrisantes.

Mécanismes d'action : action anti-inflammatoire par inhibition des COX2 et action sur les récepteurs morphiniques μ (143) et sur les récepteurs cannabinoïdes CB2 (142,144)

Indications : tous types de douleurs (inflammatoire, neuropathique) (145), céphalées, anxiété, dépression, eczéma, psoriasis, brûlures, plaies.

Précautions d'emploi : usage possible si elle est diluée, chez la femme enceinte à partir de 3 mois de grossesse et chez les enfants dès le plus jeune âge (par précaution, il n'est pas recommandé de l'utiliser avant 3 mois de vie sans l'avis d'un spécialiste en aromathérapie). (96)

6.2 Camomille noble : *Chamaemelum nobile* L.

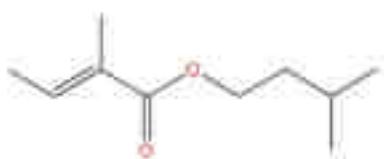


Figure 26 : Structure chimique de l'angélate d'isobutyle et de l'angélate d'isoamyle (146) et fleurs de camomille (147)

Composition : angélate d'isobutyle 36-40%, angélate d'isoamyle env. 20%, pinocarvone 13% (87,88)

Famille botanique : Astéracées

Parties distillées : fleurs

Propriétés : anti-inflammatoires, antalgiques, pré-anesthésiantes, antispasmodiques, relaxantes, calmantes, antiparasitaires, antiprurigineuses, antiallergiques, cholagogue.

Mécanismes d'action : action au niveau des récepteurs opioïdes (aucun des récepteurs opioïdes n'est cité avec précision), (148), blocage des canaux calciques Ca^{2+} et activation de canal K^+ , (149) et diminution de la dégradation de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPC) qui induit la relaxation des muscles lisses. (87,88,150)

Indications : névrites, névralgies, chocs nerveux, mais aussi angines, maux de gorge, angoisse, parasitoses intestinales, nausées, coliques, érythème fessier et couperose.

Précautions d'emploi : bonne innocuité, peut être utilisée à partir de 3 mois et chez les femmes enceintes à partir du 4ème mois.

6.3 Ylang-Ylang : *Cananga odorata* (Lam.) Hook.f. & Thomson

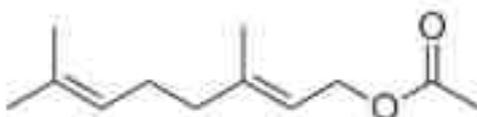
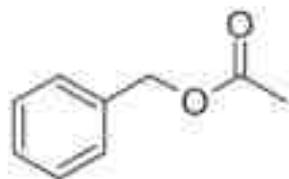


Figure 27 : Structures chimiques de l'acétate de benzyle (à gauche), de l'acétate de géranyle (au milieu) et fleurs d'Ylang-Ylang (à droite) (151)

Composition (du totum et extra) : 60 à 70% de sesquiterpènes (β -caryophyllène, germacrène, α -farnesène) et 15 à 25% d'esters (acétate de benzyle 10%, acétate de géranyle), 55% de linalol. (87,88)

Famille botanique : Annonacées

Parties distillées : fleurs

Propriétés : Antalgique, calmante relaxante, anti arythmique, hypotensive

Mécanismes d'action : diminution de la neuro-inflammation (152), effet anti-douleur avec une action centrale sur les récepteurs opioïdes (probablement dû à la présence de β -caryophyllène) et action anti inflammatoire par diminution de l'expression des molécules d'adhésion vasculaire (sélectine E et P) et de l'infiltration des neutrophiles (153)

Indications : douleurs cancéreuses, douleurs profondes, troubles cardiaques (tachycardie, arythmie, palpitations) et hypertension, impuissance. (96)

Précaution d'emploi : risque modéré de sensibilité du fait de la présence des terpènes, à utiliser dilué à 10% maximum.

6.4 Hélichryse italienne ou immortelle : *Helichrysum italicum* (Roth) G.Don

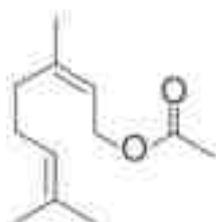


Figure 28 : Structure chimique de l'acétate de néryle (154) et hélichryse (155)

Composition : Acétate de néryle 75%, italidiones I,II, et III 15-20% (88)

Famille botanique : Asteracées

Parties distillées : Sommités fleuries

Mécanismes d'action : l'huile essentielle d'hélichryse permettrait la destruction enzymatique du caillot (87) et l'inhibition de la production des molécules du remodelage tissulaire (collagène I et III) (156)

Propriétés : antalgiques et anti-inflammatoires de l'ester et de la cétone. Cette dernière molécule a également un effet anti-hématome, un effet fibrinolytique, cicatrisant et désclérosant. (88)

Indications : bleu, hématome, contusion, déchirure, claquage, arthrose, articulation sclérosée, trauma post chirurgie.

Précautions d'emploi : bonne tolérance mais contre-indiquée chez les femmes enceintes et les nourrissons de moins de 3 mois. De manière générale, ne pas utiliser plus de 3 gouttes 3 fois par jour par voie cutanée. A éviter chez les patients sous traitements anticoagulants. (87)

7. Huiles essentielles à aldéhydes terpéniques

7.1 Citronnelle de Java : *Cymbopogon winterianus* Jowitt ex Bor

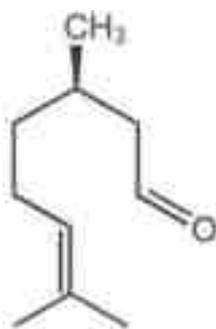


Figure 29 : Structure chimique du citronnellal (88) et parties aériennes de la citronnelle (157)

Composition : citronnellal 33-45%, géraniol 15-24%, citronellol 12-15% (87,88)

Famille botanique : Poacées

Parties distillées : parties aériennes

Propriétés : anti-infectieuses, anti-inflammatoires, antalgiques, calmantes.

Mécanismes d'action : le citronnellal inhiberait la synthèse des prostaglandines E2 (158), inverse la réponse nociceptive induite par le TNF- α à l'origine de la cascade inflammatoire. (159). Il inhiberait également la nociception induite par le glutamate et induirait un blocage partiel des canaux sodium voltage-dépendants. (160) Le citronellol diminue l'expression des COX. (161) Le géraniol augmenterait la production de cytokines anti-inflammatoires. (IL-10) (162)

Indications : pathologies infectieuses, inflammatoires, et rhumatismales

Précautions d'emploi : irritante cutanée et allergisante, à utiliser diluée (2-5% maximum pour les personnes sensibles et les enfants, et 10% maximum pour les adultes) (96)

7.2 Lemongrass : *Cymbopogon flexuosus* (Nees ex Steud.) W.Watson

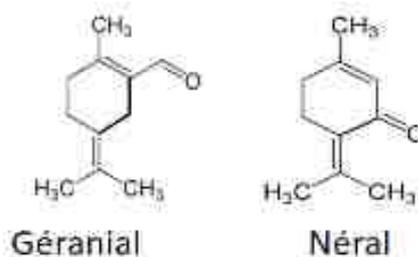


Figure 30 : Structure chimique du géranial, du néral (88)

Composition : néral (\approx 45%), géranial (\approx 30%), β -myrcène (\approx 9%) (88)

Famille botanique : Poacées

Parties distillées : parties aériennes

Propriétés : anti-inflammatoires, antalgiques, calmantes, toniques digestive

Mécanismes d'action : inhibition des médiateurs pro-inflammatoires (115)

Indications : tendinites, arthrite, cellulite, insuffisance digestive

Précautions d'emploi : irritante cutanée et allergisante, à utiliser diluée (2-5% max pour les personnes sensibles et les enfants, et 10% maximum pour les adultes)(96)

7.3 Eucalyptus citronné : *Corymbia citriodora* (Hook.) K.D.Hill & L.A.S.Johnson



Figure 31 : Feuilles d'Eucalyptus citronné (163)

Composition : Citronellal 40-80% (88)

Famille botanique : Myrtacées

Parties distillées : feuilles

Propriétés : anti-inflammatoires, antalgiques et décontracturantes, calmantes

Mécanismes d'action : le citronellal inhiberait la synthèse des prostaglandines E2 (158), et inverserait la réponse nociceptive induite par le TNF- α et le carrageenan à l'origine de la cascade inflammatoire. (159) Enfin, il inhiberait également la nociception induite par le glutamate et induirait un blocage partiel des canaux sodium voltage-dépendants.(160)

Indications : rhumatisme, lumbago, torticolis

Précautions d'emploi : irritante cutanée et des muqueuses, il y a donc un risque d'irritation, il est nécessaire de diluer (2-5% max pour les personnes sensibles et les enfants, et 10% max pour les adultes) (96)

8. Publications scientifiques sur l'usage des HE dans différents types de douleurs chez l'Homme

Des recherches dans les publications scientifiques ont mis en évidence que les chercheurs s'intéressent à l'usage des huiles essentielles dans les douleurs. Le tableau suivant recense plusieurs études utilisant les huiles essentielles pour évaluer leurs impacts sur différentes perturbations physiologiques (anxiété, douleurs, insomnie) et selon divers modes d'application (massage, inhalations, acupuncture).

Tableau 3 : Etat des lieux des publications scientifiques sur l'usage des huiles essentielles dans tous types de douleurs chez l'Homme

Type d'essai	Objectifs	Composants et méthode d'application	Evaluation	Résultats	Source
Essai randomisé contrôlé	Effet de la thérapie sur le score de douleur	<p>Lavande vraie diluée à 1% dans HV d'amande douce</p> <p>1 massage de 30 minutes sur le dos 1 fois par semaine pendant 4 semaines. Effectué par un thérapeute. La dose appliquée n'a pas été précisée.</p>	<p>Echelle visuelle Analogique (EVA) de la douleur, du prétraitement à quatre heures après chaque traitement</p> <p>Verran et Snyder-Halpern (VSH) : échelle du sommeil</p> <p>Hospital anxiety and Depression scale (HADS), Rotterdam Symptom Checklist (RSCL)</p>	<p>Aucuns avantages significatifs à long terme de l'aromathérapie ou des massages en termes d'amélioration du contrôle de la douleur, de l'anxiété ou de la qualité de vie n'ont été démontrés.</p> <p>Cependant, les scores de sommeil se sont améliorés de manière significative dans les groupes de massage et de massage combiné (aromathérapie et massage). On constate une réduction statistiquement significative des scores de dépression dans le groupe de massage.</p> <p>A noter que cette étude a utilisé un faible échantillonnage</p>	Soden et al. 2004 (164)
Essai randomisé contrôlé	Efficacité d'un massage seul et d'un massage aux huiles essentielles sur la qualité de vie des patients atteints de cancer avancé .	<p>HE de Camomille romaine diluée dans l'HV d'amande douce</p> <p>3 massages du corps entier par semaine pendant 3 semaines, effectué par une infirmière formée au préalable. La dose appliquée n'a pas été précisée.</p>	<p>RSCL 1 semaine avant le début de la période de traitement et durant la semaine après le dernier massage. State Anxiety Inventory (SAI) avant et après chaque massage. Trait Anxiety Inventory (TAI) 1 semaine après le dernier massage.</p>	<p>RSCL : Au début du test, les patients présentaient 19,6 symptômes, contre 17,6 à la 4ème semaine. Pour tous les patients, quelle que soit l'intervention, lorsque les scores du pré-test et du post-test ont été comparés, une amélioration statistiquement significative sur les aspects psychologiques ($P < 0,001$), de la qualité de vie ($P < 0,01$), des symptômes physiques graves ($P < 0,05$) et psychologiques graves ($P < 0,001$) ont été mis en évidence.</p> <p>Pour tous les patients, quelle que soit l'intervention, la comparaison des résultats du pré-test et du post-test a révélé une différence statistiquement significative des niveaux d'anxiété après les trois massages.</p> <p>La comparaison des scores du pré-test et du post-test dans le groupe aromathérapie a montré une réduction statistiquement significative des niveaux d'anxiété après les trois massages tandis la réduction du niveau d'anxiété dans le groupe massage simple n'est pas été significative.</p>	Wilkinson et al. 1999 (165)

Essai randomisé contrôlé	Comparer l'efficacité de l'aromathérapie avec acupression contre l'acupression seule dans la diminution de la douleur hémiparalysique de l'épaule	<p>HE de Lavande Vraie, Menthe poivrée et Romarin dilués à 3% dans de l'HV de jojoba selon le rapport suivant : 2:1:1</p> <p>Session d'acupression de 20 minutes 2 fois par jour pendant 2 semaines effectuée par une même infirmière</p>	Système coréen d'évaluation de la douleur verbale. Le niveau de douleur ressentie au cours des 24 heures précédentes a été évalué sur une échelle de 8 points, de "pas du tout" (0) à "très forte" (8). La moyenne des niveaux de douleur sur des périodes de 3 jours avant et après le traitement a été utilisée.	<p>Les scores de douleur étaient nettement réduits dans les deux groupes après le traitement, par rapport au prétraitement (6 en prétraitement dans les 2 groupes contre 2 pour le groupe aroma-acupression et 4 dans le groupe acupression après le traitement ($p < 0,001$) ce qui montre que l'acupression avec aromathérapie réduit davantage la douleur par rapport à l'acupression seule.</p> <p>La puissance motrice s'est également significativement améliorée après le traitement, par rapport au prétraitement dans les deux groupes ($p < 0,005$) mais sans différence entre les deux groupes.</p>	Byung-Cheul Shin et Myeong Soo 2007 (166)
Essai randomisé contrôlé	Comparer l'effet du massage suédois avec de "l'huile aromatique de gingembre" et le massage traditionnel thaï dans les douleurs chroniques du dos	<p>"Huile aromatique de gingembre" diluée à 2% dans 10ml d'huile de jojoba</p> <p>30 minutes de massages 2 fois par semaine pendant 4 semaines.</p> <p>La dose par application n'a pas été précisée.</p>	EVA directement après chaque massage, questionnaire McGill utilisé au bout de 6 semaines après le début du premier massage et 12 semaines après le début du 1er massage	Le massage suédois avec l'huile de gingembre et le <i>Traditionnal Thai Massage</i> (TTM) ont tous deux conduit à des améliorations significatives de l'intensité de la douleur ($p < 0,05$) et de l'incapacité ($p < 0,05$) pendant toute la période d'évaluation. Le SMGO était plus efficace que le TTM pour réduire la douleur ($p = 0,04$) et améliorer les capacités fonctionnelles lors des évaluations à court et à long terme ($p = 0,04$).	Netchanok Stritooma et al. 2013 (167)
Essai randomisé contrôlé	Evaluer l'effet de la stimulation des points d'acupuncture avec des électrodes combinée à de l'acupression à l'huile essentielle de lavande pour soulager les lombalgies	<p>Lavande officinale à 3% dans de l'huile de pépins de raisins</p> <p>8 sessions de stimulation par électrodes des points d'acupuncture suivi d'un massage d'acupression avec de l'huile essentielle de lavande à 3%, durant 3 semaines. La dose utilisée n'a pas été précisée.</p>	EVA après chaque séance	Les scores EVA de départ pour les groupes d'intervention et de contrôle étaient respectivement de 6,38 et 5,70 sur 10 ($P=0,24$). Une semaine après la fin du traitement, le groupe d'intervention présentait une réduction de l'intensité de la douleur sur l'échelle EVA de 39 % supérieure à celle du groupe témoin ($P=0,0001$), une amélioration du temps de marche ($P=0,05$) et une plus grande amplitude de flexion latérale de la colonne ($P=0,01$). Ainsi, la stimulation des points par des électrodes, combinée à un massage d'acupression avec de l'huile essentielle de lavande à raison de 8 séances permet de soulager les lombalgies à court terme.	Y.B. Yip, S.H.M. Tse 2004 (168)

Essai randomisé contrôlé	Évaluer l'effet de l'huile d'eucalyptus inhalée dans les douleurs et la réponse inflammatoire après un remplacement total du genou	Huile d'eucalyptus globuleux Inhalation de 30 minutes pendant 3 jours consécutifs	EVA, pression artérielle, protéine C réactive (CRP), globules blancs	L'EVA de la douleur sur les trois jours ($P < 0,001$) et la pression artérielle systolique ($P < 0,05$) et diastolique ($P = 0,03$) le deuxième jour étaient significativement plus faible dans le groupe inhalant de l'eucalyptus que dans celui inhalant de l'huile d'amande. La fréquence cardiaque, la CRP et le taux de globules blancs, cependant, ne diffèrent pas significativement dans les deux groupes.	Yang Suk Jun et al. 2013 (169)
--------------------------	--	---	--	--	--------------------------------

A travers ce tableau , on constate que ces huiles essentielles présentent un intérêt dans différents types de douleurs.

Ces études ne s'intéressent pas précisément aux neuropathies périphériques chimio-induites et certaines limites peuvent être portées sur les méthodes employées : par exemple l'échantillonnage de l'étude de *Soden et al.* est faible et la méthode de massage est non reproductible car plusieurs thérapeutes réalisent les massages sans directives. La dose d'huile essentielle appliquée par massage n'est jamais décrite et la dilution de l'huile essentielle dans l'huile végétale dans l'étude de *Wilkinson et al.* n'est pas précisée.

Cependant, l'intérêt que portent ces scientifiques à l'aromathérapie conforte le fait qu'il est possible d'utiliser les huiles essentielles pour un effet antalgique. En effet, ils se sont basés sur des propriétés antidouleurs déjà connues et démontrées des huiles essentielles. Par ailleurs, ces études montrent que différentes voies d'administration sont pertinentes pour mettre à profit cet effet des huiles essentielles : que ce soit en massage (d'une zone précise ou de tout le corps), en inhalation ou par acupression. Aucun effet indésirable n'est recensé : les dilutions utilisées paraissent donc sécuritaires. La prochaine partie s'intéresse aux huiles essentielles ayant un mécanisme d'action davantage ciblé sur les neuropathies périphériques.

III. Huiles essentielles dans les douleurs neuropathiques

1. Récepteurs impliqués dans la douleur neuropathique et ciblés par les huiles essentielles

1.1 Les TRP

Les TRP sont des canaux cationiques non sélectifs à 6 domaines transmembranaires, situés pour la plupart au niveau de la membrane plasmique de la cellule. Ils ont un rôle dans l'homéostasie cellulaire par leur perméabilité cationique, et sont à la base de plusieurs systèmes de signalisation. Certains TRP sont situés au niveau des extrémités des fibres nerveuses C et A δ et sont donc impliqués dans la nociception. (170)

1.1.1 TRPV1

Le TRPV1 a été le premier TRP découvert. Il est fortement exprimé dans les neurones sensoriels primaires et est activé par la chaleur (température supérieure à 43°C), les protons, la capsaïcine, la résinifératoxine (RTX) et les cytokines pro-inflammatoires. Une fois activé, le canal s'ouvre et entraîne une dépolarisation par entrée d'ions calcium et sodium dans la cellule. A l'inverse, la capsazépine et les cannabinoïdes vont bloquer le canal. (43)

Une surexpression ou une sous expression du récepteur due à une lésion neuronale, entraîne une perturbation de l'activité et une modification du transport axonal à l'origine des douleurs chroniques. (171) Une activation répétée du récepteur conduit à l'inactivation des fibres sensibles durant laquelle les récepteurs ne répondent plus aux stimuli extérieurs : c'est la désensibilisation des récepteurs. (172) Par ailleurs, une dose toxique d'un activateur entraîne une dégénérescence des fibres nociceptives. (173) Ces deux phénomènes sont à l'origine des allodynies dans les neuropathies mais représentent également une perspective thérapeutique dans la réduction de la douleur : l'inactivation sera réversible ou irréversible en fonction de la dose et de la voie d'administration des agonistes. D'autre part, l'effet analgésique peut également être induit par l'usage d'un antagoniste. (174)

Certaines HE contiennent des molécules ayant démontrés leur action pour ce récepteur : il s'agit des HE à α -bisabolol (Camomille allemande) (132), les HE à camphre (175), l'HE de rose (citronellol), l'HE de thym à géraniol et l'HE de palmarosa (176), les HE à eugenol (Clou de girofle) (177) et les HE à salicylate de méthyle (Hélichryse italienne). (178)

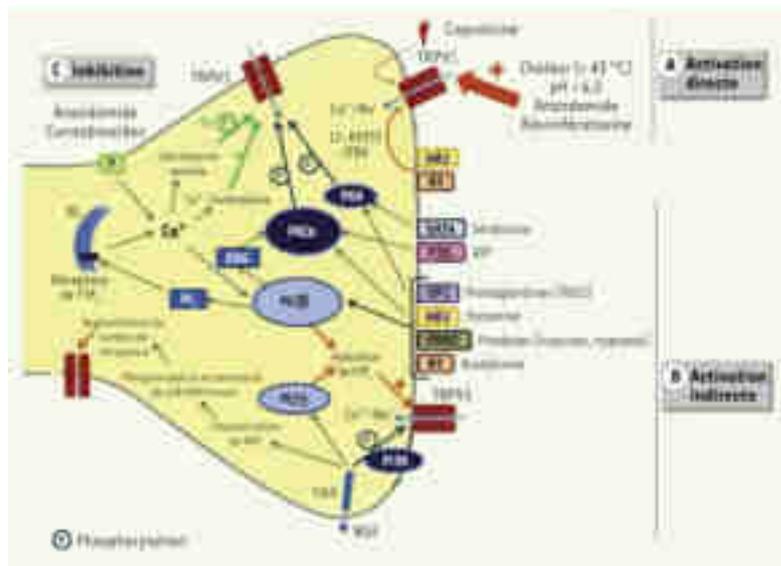


Figure 32 : Régulation du canal TRPV1 (174)

1.1.2 TRPM8

TRPM8 se situe dans les neurones sensoriels au niveau des ganglions de la racine dorsale (GRD) et dans le ganglion trigéminal, au niveau de la membrane plasmique mais aussi au niveau des membranes intracellulaires. Il contrôle l'homéostasie du calcium. L'activation du récepteur entraîne la libération de glutamate dans la synapse des neurones sensitifs au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière. (179) TRPM8 est activé par des températures modérément froides (8 à 25°C), par le menthol et l'icilline et est inhibé par la capsazépine et les médiateurs de l'inflammation. (43) Une lésion nerveuse après l'administration d'oxaliplatine chez la souris ou par constriction chronique chez le rat, provoquerait une surexpression de ces récepteurs dans le ganglion de la racine dorsale (180,181) et entraînerait une hypersensibilité aux températures modérément froides ainsi qu'au menthol à l'origine de l'allodynie au froid. (182) Par déduction, l'inhibition de TRMP8 permettrait de réduire cette allodynie. Cependant, et à contrario, les études montrent aussi que l'application d'une faible dose de menthol produit un effet analgésique par stimulation puis désensibilisation du canal TRPM8. (84,183,184)

Les huiles essentielles contenant une ou plusieurs molécules avec un action démontrée pour ce récepteur sont les HE à menthol (184–186), les HE à 1,8-cinéole (108) et les HE à camphre (*Cinnamomum camphora* ch var. Borneol) (187) qui agissent en tant qu'agoniste.

1.1.3 TRPA1

Le TRPA1 est principalement exprimé dans les fibres C non myélinisées et les fibres A δ finement myélinisées des neurones nociceptifs du système nerveux périphérique, et seulement occasionnellement dans les grandes fibres myélinisées. Il est activé par des médiateurs de l'inflammation (prostaglandines, cytokines), les protons, les amines biogènes (histamine, noradrénaline et sérotonine), la bradykinine ou le menthol. Il est impliqué dans des réponses inflammatoires et dans les sensations de froid liées et d'allodynie mécanique. Un blocage du récepteur par un antagoniste ou la baisse d'expression du récepteur pourrait diminuer la sensation douloureuse. (188)

Les huiles essentielles ayant une action démontrée pour ce récepteur sont les HE à camphre et à 1,8-cinéole qui ont une action antagoniste. (108)

1.1.4 TRPV4

Le TRPV4 est un canal ionique largement exprimé et activé par de nombreux stimulus chimiques, osmotiques et mécaniques. En modulant l'entrée de Ca²⁺, TRPV4 régule la signalisation cellulaire associée à une variété de processus physiologiques. Une mutation de ce canal est en cause directe de diverses pathologies dont les neuropathies (189) : le mécanisme exact n'a toutefois pas encore été clairement établi. TRPV4 représente dernièrement une cible d'intérêt pour le traitement de certaines maladies comme l'insuffisance cardiaque, les maladies respiratoires, les troubles gastro-intestinaux, les affections dermatologiques ou encore la douleur liée au cancer. (190)

Les huiles essentielles ayant une action démontrée pour ce récepteur sont les HE à α -bisabolol (Camomille allemande) qui agit plus généralement sur les TRPV (132,191)

1.2 Les récepteurs opiacés

On retrouve 4 types de récepteurs aux opiacés : les récepteurs delta (δ), kappa (κ), mu (μ) et OP4. Ils se situent dans le cerveau, la moelle épinière (κ , μ et OP4), et le système digestif (uniquement μ). Les neuropathies répondent très mal aux antalgiques classiques tels que les opioïdes, le paracétamol et les anti-inflammatoires non stéroïdiens. Les directives du *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) et de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) recommandent l'utilisation combinée d'opioïdes et d'analgésiques adjuvants pour traiter la douleur mixte (douleur inflammatoire et neuropathique) ou somatique (souffrance présentée par le patient qui ne peut s'expliquer par une affection médicale généralement connue), même chez les patients souffrant de douleurs cancéreuses. Un patient peut ressentir simultanément une douleur mixte dans une lésion et une douleur somatique

ou neuropathique pure ailleurs. Par conséquent, les opioïdes sont utilisés pour contrôler la douleur neuropathique liée au cancer. Cependant, la douleur neuropathique n'est pas contrôlée efficacement par les opioïdes uniquement. Des analgésiques adjuvants tels que des antidépresseurs et/ou des anticonvulsivants sont nécessaires.

Les recommandations françaises de prise en charge des neuropathies suggèrent l'utilisation des opioïdes puissants qu'en troisième ligne si toutes les autres options ont échoué et après un dépistage minutieux du risque de mauvaise utilisation. (3) Des données récentes obtenues dans un contexte de vie réelle soulignent que pas moins de 14% des patients traités par des opioïdes pour une douleur neuropathique chronique présentent une réduction significative de la douleur contre 27% traités par antidépresseurs ou antiépileptiques (192). Ces données renforcent le fait que les opioïdes puissants ne sont pas à utiliser d'emblée pour traiter efficacement une neuropathie.

Certaines huiles essentielles ont une action sur ces récepteurs opioïdes. Il s'agit de l'huile essentielle de clou ou de feuille de giroflier (98), de baume de copahu (127) et d'ylang-ylang qui contiennent du β -caryophyllène, l'huile essentielle de myrrhe (135), de lavande vraie pour sa composition en linalol (142), de camomille matricaire (148) et probablement de l'ajowan (139).

1.3 Les récepteurs cannabinoïdes

L'expérimentation du cannabis médical a débuté en France, avec un premier patient inclus le 26 mars 2021. Au total, 3 000 patients devraient être recrutés, dont 700 patients souffrant de douleurs neuropathiques chroniques réfractaires. Les revues systématiques et une méta-analyse des études précliniques sur les cannabinoïdes ont récemment montré que les agonistes sélectifs des récepteurs CB1, CB2 et non sélectifs des cannabinoïdes (comme le delta-9- tétrahydrocannabinol (THC) et le cannabidiol (CBD) atténuent significativement les comportements associés à la douleur dans des modèles de neuropathie. (193)

Une autre étude a montré que l'activation des récepteurs CB2 produit une antinociception en stimulant la libération de β -endorphine par les kératinocytes, qui à son tour produit une antinociception en agissant sur les récepteurs μ -opioïdes sur les neurones afférents primaires (194).

Les huiles essentielles contenant du paracymène et de β -caryophyllène agissent au niveau de ces récepteurs, comme l'huile essentielle du baume de copahu, de poivre noir ou encore de clou de girofle (98,99,121,122) mais aussi les huiles essentielles à linalol comme la lavande vraie. (142)

1.4 Les canaux voltages dépendants

Les canaux sodiques, potassiques et calciques sont impliqués dans la dépolarisation et la repolarisation membranaire. Cette excitabilité neuronale est à l'origine de la transmission du message

nerveux et de la libération de neuromédiateurs dans la fente synaptique. Une modification de l'expression ou du fonctionnement d'un ou plusieurs de ces canaux entraînera une conséquence sur la transmission du message de la douleur.

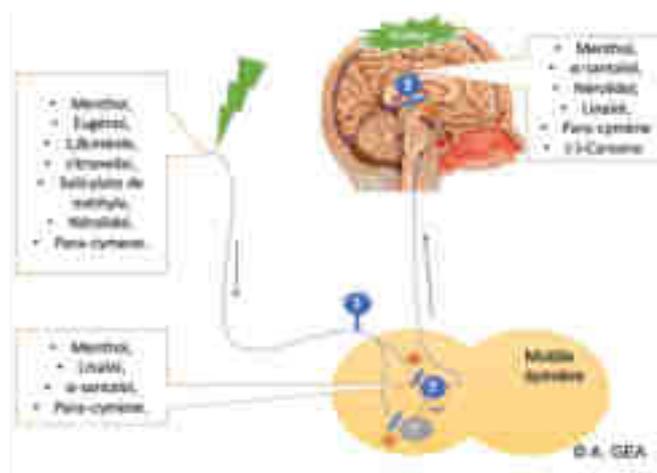


Figure 33 : Site d'action des molécules issues d'huiles essentielles ayant un effet antalgique (Arnaud GEA)

1.5 Les cellules immunitaires

La dérégulation des cytokines dans le système nerveux central a été impliquée dans l'apparition de douleurs neuropathiques et a été directement liée à l'activation des neurones nociceptifs et à la stimulation de l'hypersensibilité à la douleur. (195–199)

Il a également été démontré que certaines chimiothérapies agissaient au niveau du système immunitaire en activant les cascades inflammatoires et la libération de médiateurs pro-inflammatoires comme le TNF- α (195) ou l'IL-6 (198). La libération de ces 2 cytokines affecte les fibres A et C et cause des décharges spontanées de ces fibres.

Le fait de diminuer la neuropathie périphérique en bloquant le TNF- α via des anticorps dans les neuropathies induites par vincristine (195) ou en injectant de l'IL-10 (200) confirme cette hypothèse. Les huiles essentielles ayant un effet sur ces deux médiateurs de l'immunité sont les huiles essentielles à aldéhydes terpéniques telles que la citronnelle de Java, le lemongrass ou encore l'eucalyptus citronné. Les autres huiles essentielles permettant la diminution de la réponse inflammatoire sont l'huile essentielle d'hélichryse italienne, l'huile essentielle de girofle (clou ou feuille), de laurier noble, de poivre noir, de baume de Copahu, de myrrhe, de lavande vraie ou de camomille noble. (46,87,104,107,123,142)

Après avoir décrit les principales huiles essentielles connues pour leur effet antalgique, la partie suivante montrera quelles huiles essentielles sont utilisées dans les études scientifiques portant sur les neuropathies en générale et sur les neuropathies chimio-induites.

2. Etat des lieux des publications scientifiques sur l'usage des huiles essentielles dans les douleurs neuropathiques

Dans le tableau suivant sont présentées des études ciblant davantage l'effet des huiles essentielles dans les douleurs neuropathiques. La plupart des modèles de neuropathies étudiés sont réalisés sur des rongeurs, mais certaines études ont tout de même évalué l'effet antalgique des huiles essentielles *in vivo* sur l'Homme.

Tableau 4 : Etat des lieux des publications scientifiques sur l'usage des huiles essentielles dans les douleurs neuropathiques

Type d'étude	Objectifs principaux de l'étude	Protocole	Evaluation de la douleur	Résultats	Référence
<i>In vivo</i> sur les rats: Etude comparative	Évaluer les effets anti-allodyniques et anti-hyperalgésiques de l'extrait alcoolique de Romarin officinalis sur un modèle de douleur neuropathique chez le rat.	Extrait alcoolique des parties aériennes de Romarin officinalis en injection intra péritonéale tous les jours pendant 14 jours (dose allant de 100 à 400 mg/kg)	Test Von Frey : seuil de retrait après application d'une pression sur un filament touchant la patte de la souris	Les rats CCI (blessure chronique par constriction induisant une neuropathie) ont présenté une allodynie mécanique, une allodynie au froid et une hyperalgésie thermique marquées aux jours 3, 5, 7, 10 et 14 après la constriction. Les trois doses de l'extrait alcoolique de romarin ont permis d'atténuer les changements comportementaux neuropathiques par rapport aux animaux ayant reçu le véhicule. L'extrait de romarin, à 400 mg/kg, a significativement diminué les quantités des marqueurs apoptotiques, inflammatoires et gliaux par rapport aux animaux CCI traités par la gabapentine.	Mahboobeh Ghasemzadeh Rahbardar et al. 2016 (201)
<i>In vivo</i> sur la souris : Etude comparative	Comparaison de l'efficacité de NOXIALL®, de la gabapentine chez des souris	NOXIALL® : Myrrhe, Poivre noir, Romarin officinal 2 fois par jour pendant 14 jours par voie orale	Test Von Frey	Le traitement par Noxiall® a entraîné une augmentation marquée du seuil de retrait en réponse à un stimulus mécanique appliqué à la patte ligaturée, ce qui suggère une capacité de ce traitement à atténuer l'allodynie.	Yannick Fotio , Amina E. Aboufares et al. 2019 (202)

<p>In vivo sur la souris :</p> <p>Etude comparative</p>	<p>Etudes des effets analgésiques et anti-inflammatoires du linalol dans des modèles de douleur chronique (inflammatoire et neuropathique)</p>	<p>HE de Lavande vraie (LaEO)</p> <p>Inhalation de vapeurs pendant 30 minutes, différent volume (entre 100 et 300 uL)</p>	<p>Test Von Frey</p>	<p>L'inhalation de LaEO réduit l'hyperalgésie mécanique dans des conditions de douleur inflammatoire chronique et neuropathique. De plus, cet effet semble être médié par les récepteurs opioïdes et cannabinoïdes 2 périphériques et centraux. Les résultats de la présente étude suggèrent que l'inhalation de LaEO est efficace sur le traitement de la douleur chronique.</p>	<p>Donatello NN et al. 2020 (142)</p>
<p><i>In vivo</i> sur des souris :</p> <p>Etude comparative sur 6 groupes de souris recevant respectivement de la solution saline, de l'extrait hydroalcoolique de matricaire, de la vincristine, de la matricaire + vincristine, de la morphine et de la morphine + vincristine</p>	<p>Effet de la camomille et de la morphine dans les neuropathies induites par la vincristine</p>	<p><u>Extrait hydroalcoolique</u> de Camomille allemande (MC: <i>Matricaria chamomilla</i>)</p> <p>Injection intra péritonéale et intraveineuse 4 fois par jour avec 2 jours de repos</p>	<p>Test du formol : injection sous-cutanée de formol dilué dans la patte avant, suivie d'une évaluation des réponses de l'animal selon des critères comportementaux objectifs</p>	<p>L'injection de MC et de vincristine ensemble, avant le test au formol, a montré qu'il existe un changement significatif dans la deuxième phase de la douleur induite par la vincristine de manière significative ($P < 0,05$). Cette diminution était similaire à celle du groupe MC, qui n'a pas connu de changement significatif, ce qui signifie que MC pourrait diminuer la réponse à la douleur induite par la vincristine comme nous l'avons fait dans le groupe MC.</p> <p>La matricaire a des effets anti-inflammatoires dans la deuxième phase du test au formol, c'est-à-dire que le MC a des effets anti-inflammatoires supérieurs à ceux de la morphine de manière significative ($P < 0,05$)</p>	<p>Mir Hadi Khayate Nouri1 and Ali Namvaran Abbas Abad 2012 (148)</p>

<p><i>In vivo</i> sur l'homme</p> <p>Essai randomisé en 3 groupes : contrôle, placebo et aromathérapie</p>	<p>Déterminer l'intérêt des massages à l'huile essentielle de lavande officinale dans les douleurs neuropathiques et la qualité de vie des patients diabétiques</p>	<p>Lavande officinale</p> <p>Diluée à 3% dans de l'huile végétale de tournesol</p> <p>10 minutes de massage plantaire (pied droit puis gauche) avec 2,5 ml du mélange, tous les soirs pendant 1 mois. Appel du thérapeute 2 fois par semaine pour mettre en œuvre le protocole, relever les éventuelles sensibilités ou effets secondaires.</p>	<p>Echelle visuelle analogique (EVA), douleur neuropathique 4 (DN4) et questionnaires de qualité de vie (SF36) après 2 semaines et après 4 semaines.</p>	<p>Score de qualité de vie de 36 questions qui évaluent 8 fonctions principales comme la fonction physique, la fonction sociale, la douleur, la santé générale, la fatigue... Le score va de 0 à 100 : un score élevé signifie qu'il y a une amélioration de la qualité de vie.</p> <p>Par exemple pour la douleur, le score de qualité de vie à 2 semaines est de 16,42 et à 4 semaines de 38,61 dans le groupe aromathérapie contre 2,47 et 3,20 respectivement pour le groupe placebo</p>	<p>Mozhgan Rivaz, Monireh Rahpeima et al. 2021 (203)</p>
<p><i>In vivo</i> sur l'homme</p> <p>Etude en double aveugle, randomisée, contrôlée par placebo</p>	<p>Efficacité de l'huile "Neuragen PN®" dans le traitement des douleurs neuropathiques</p>	<p>Neuragen PN® :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Homéopathie : Hypericum perforatum, Aconitum napellus, Lycopodium clavatum, Secal cornutum - HE : Lavande vraie, Géranium, Bergamote Eucalyptus globuleux, Arbre à thé <p>Dilution à 5% 10 minutes de repos puis application d'environ 0,75 ml sur chaque pied</p>	<p>EVA et questionnaire McGill avant le traitement</p>	<p>Groupe neuragen : 93% ont une réduction de douleur dans les 30 minutes contre 35% dans le groupe placebo</p> <p>83% des patients du groupe Neuragen ont une diminution d'au moins 30% de la douleur contre 22% dans le groupe placebo</p>	<p>Li Li 2010 (204)</p>
<p><i>In vivo</i> sur l'homme :</p> <p>Etude de faisabilité</p>	<p>Évolution des scores totaux du Brief Pain Inventory après 4 à 6 semaines. Les résultats secondaires comprenaient les changements dans la fonction, l'humeur et</p>	<p>Crème au menthol 1% 2 fois par jour sur la zone douloureuse pendant 4 à 6 semaines</p>	<p>Brief Pain Inventory (BPI) (score élevé montre des symptômes importants), Hospital Anxiety and Depression scale (HADS), Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms</p>	<p>Le score médian de base du BPI était de 47 contre 34 entre 4 et 6 semaines, le HADS total de 12 contre 9 à 4 à 6 semaines.</p>	<p>M. T. Fallon & D. J. Storey et al. 2015 (84)</p>

	la sensation cutanée		and Signs (LANSS)		
<i>In vivo</i> sur l'homme : Essai randomisé contrôlé	Les effets de la réflexologie plantaire combinée à l'aromathérapie sur la neuropathie périphérique, la température cutanée périphérique, l'anxiété et la dépression ont été examinés chez des patientes atteintes d'un cancer gynécologique traitées par chimiothérapie	HE de Mandarine, de Poivre Noir, de Pin et d'Arbre à thé. Les HE sont diluées à 3% en proportion égale dans 20 ml d'huile d'argan. La dose de chaque huile pour chaque massage était de 5 gouttes du mélange (0,25 ml) par pied pour chaque séance à appliquer 3 fois par semaine pendant 30 minutes (15 minutes chaque pied), pendant 6 semaines. Massage effectué en 3 phases : phase de relaxation, de stimulation des zones réflexe et phase de repos.	Self-reported questionnaires (CIPN assessment tool), HADS (pour la dépression et l'anxiété) et la température périphérique de la peau	Les symptômes des neuropathies périphériques dans le groupe expérimental ayant bénéficié d'une réflexologie plantaire aromatique ont été réduits de 0,35 (±0,56) points en moyenne après l'intervention, tandis que les symptômes du groupe témoin (sans aromathérapie) ont augmenté de 0,30 (±0,40) point en moyenne. La différence était statistiquement significative (t = 5,26, p < .001)	Gie Ok Noha, Kyung Sook Park 2019 (205)
<i>In vivo</i> sur l'homme : Essai ouvert, randomisé contrôlé	Effet de l'aromathérapie en massage sur les neuropathies sévères et la qualité de vie des patients souffrant de neuropathies diabétiques	HE de Romarin officinal, Géranium, Lavande vraie, Eucalyptus citronné et Camomille (probablement matricaire) Les huiles ont été mélangées à l'huile de coco dans une solution à 5%, dans un rapport de 1:1:1:1:1 dans un flacon de 100ml. Un nouveau mélange est préparé toutes les 72 heures. 20 minutes de massage aux pieds et 10 minutes de massage aux mains, 3 fois par semaine pendant 4 semaines	DN4, EVA, NePIQol (échelle pour définir la douleur neuropathique et l'impacte sur la qualité de vie, 42 items sur 6 domaines. Un score élevée signifie une amélioration de la qualité de vie)	EVA : 6,5 la première semaine, 4 la deuxième semaine et 2 à la quatrième semaine dans le groupe aromatherapy contre 6, 5 et 5,5 dans le groupe contrôle NePIQol : 116 de base, puis 141 à la quatrième semaine pour la groupe aromathérapie contre 122 et 120 dans le groupe contrôle (n'ayant pas reçu de massage)	Zehra Gok Metin, Ayse Arikan Donmez 2017 (206)

<p><i>In vivo</i> sur l'homme : Essai ouvert, groupe parallèle, pilote contrôlé quasi-randomisé</p>	<p>Investiguer l'effet du mélange sur la douleur neuropathique périphérique et la fatigue induite par la chimiothérapie fatigue chez les patients recevant de l'oxaliplatine</p>	<p>HE de Romarin officinal, Menthe poivrée et Camomille allemande (<i>Matricaria recutita</i>)</p> <p>HE mélangées en proportions égales 1:1:1 diluées à 1,5% dans 50ml d'huile de coco. Massages plantaires, 3 fois par semaine pendant 40 minutes durant 6 semaines au domicile des patients par une "infirmière" (pied droit puis pied gauche)</p>	<p>Numerical rating scale (NRS) (0 = pas de douleur et 10 = très forte douleur), DN4 et Piper fatigue scale</p>	<p>Le taux de douleur neuropathique (basé sur le test de DN4) a augmenté plus faiblement au cours du temps dans le groupe d'intervention que dans le groupe contrôle : 4,5 % au départ, de 13,6 % à la semaine 2, de 18,2 % aux semaines 4 et 6, et 27,3 % à la semaine 8 dans le groupe interventionnel contre 4,2 %, 20,8 % à la semaine 2, 29,2 % à la semaine 4 et 45,8 % aux semaines 6 et 8 dans le groupe contrôle.</p> <p>La médiane de la sévérité de douleurs paresthésiques basée sur le NRS dans le groupe interventionnel était de 4,3 au départ, de 4,0 à la semaine 2, de 3,3 à la semaine 4, de 3,0 à la semaine 6, et 4,0 NRS à la semaine 8. Dans le groupe contrôle, les patients avaient un score de 4,0 au départ, 4,8 à la semaine 2, 5,0 à la semaine 4, 5,3 à la semaine 6, et 5,5 unités NRS à la semaine 8.</p> <p>Les scores médians de PFS dans le groupe interventionnel étaient de 4,2 au départ, 4,0 à la semaine 2, 3,9 à la semaine 4, 3,8 à la semaine 6 et 3,7 à la semaine 8. Dans le groupe contrôle, les scores médians de PFS étaient de 4,0 au début de l'étude, de 4,4 à la semaine 2, de 4,7 à la semaine 4, 4,5 à la semaine 6 et 4,7 à la semaine 8. Les scores médians de PFS étaient significativement différents entre les 2 groupes à la semaine 8.</p>	<p>Nur Izgu Leyla Ozdemir 2019 (207)</p>
---	--	--	---	---	--

A travers ces études, on constate que la voie cutanée est la voie majoritairement choisie pour agir sur les différents types de douleurs. Il est à noter tout de même que la voie respiratoire est mentionnée dans 2 études et la voie orale dans une étude. Pour la voie cutanée, les huiles végétales sont privilégiées dans 10 études contre une seule pour une formulation crème.

En ce qui concerne les huiles essentielles utilisées, le tableau suivant résume les huiles essentielles ayant été choisies dans les études recensées dans ce travail de thèse, qu'il s'agisse d'études sur les douleurs en général ou sur les neuropathies. L'huile essentielle de lavande (7 études sur les 16) et de romarin officinal (5 études sur les 16) sont les plus utilisées, suivies de la menthe poivrée et de la camomille allemande (3 sur 16 chacunes).

	Etudes s'intéressants aux neuropathies	Etudes s'intéressants aux autres douleurs	Total
Lavande	4	3	7
Romarin officinal à camphre	4	1	5
Menthol/Menthe poivrée	2	1	3
Camomille allemande*	3	0	3
Eucalyptus globuleux	1	1	2
Geranium	2	0	2
Tea Tree	2	0	2
Poivre noir	2	0	2
Camomille romaine	0	1	1
Eucalyptus citronné	1	0	1
Bergamote	1	0	1
Myrrhe	1	0	1
Mandarine	1	0	1
Pin	1	0	1
Gingembre	0	1	1

Tableau 5 : Fréquence d'utilisation des huiles essentielles dans les études recensées

L'objectif de la 3e partie de ce mémoire est de définir un protocole d'étude portant sur l'usage de l'aromathérapie sur les neuropathies périphériques chimio-induites, protocole qui fera l'objet d'un essai clinique. Ainsi, les informations collectées dans cette revue d'articles scientifiques vont être utilisées dans cette dernière partie. Elles vont en effet servir de base de réflexion pour l'élaboration d'un mélange aromatique, plus précisément :

- pour choisir les huiles essentielles les plus pertinentes et les plus sûres,
- pour définir le dosage du mélange, la voie d'administration la plus appropriée, la dose à appliquer ainsi que la fréquence d'utilisation.

Les outils d'évaluation mentionnés dans les différentes études vues précédemment sont également de bons exemples et permettent d'orienter le choix de la méthode d'évaluation.

Mais, avant de définir le protocole à proprement dit, il est nécessaire de resituer le contexte et la réglementation dans lesquels s'inscrit une telle étude.

Partie III : Etude de pré-test

1. Pourquoi et comment réaliser un essai clinique ?

1.1 Contexte

1.1.1 Présentation de l'Institut de Cancérologie Strasbourg Europe (ICANS)

L'ICANS est le nouvel institut de cancérologie de Strasbourg ouvert en novembre 2019. Il résulte de l'union du Centre de Lutte Contre le Cancer Paul Strauss (initialement situé au centre ville de Strasbourg rue de la Porte de l'Hôpital) et des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (HUS) qui ont depuis toujours tissé des liens de coopérations médicales. Au travers de cette union, l'ambition est de proposer une offre de prise en charge d'excellence dans la région, accessible à tous les patients. Pour se faire, l'ICANS regroupe 800 professionnels de santé et des équipements de pointe permettant l'accès à la recherche sur des traitements et des techniques innovantes dans le secteur de l'oncologie. Trois pôles sont regroupés dans cet institut :

- le pôle 4R (Radiothérapie/Radioisotope/Radiologie/Radiophysique),
- le pôle oncologie médico-chirurgicale & hématologie,
- le pôle évaluation, soins de support & accompagnement

Au total, l'ICANS compte 29 salles de consultation, 124 lits d'hospitalisation et 83 places en hospitalisation de jour. Il est doté d'une plateforme de recherche clinique et une pharmacie à Usage Intérieur (PUI). La production des poches de chimiothérapie est encore à ce jour réalisée au Centre Paul Strauss.



Figure 34 : Institut de Cancérologie Strasbourg Europe, rue Albert Calmette à Strasbourg

1.1.2 Genèse du projet

Lors d'un stage hospitalier de 5e année de pharmacie à l'ICANS et au Centre Paul Strauss, une question a été formulée par le Docteur Danielle Prebay, Chef de Pharmacie du Centre Paul Strauss jusqu'en 2023, qui avait rencontré lors d'un atelier de l'éducation thérapeutique, une patiente ayant

des douleurs neuropathiques chimio-induites résistantes aux traitements conventionnels et à certaines thérapies complémentaires (homéopathie notamment). En effet, la question était de savoir si des huiles essentielles pouvaient lui être proposées afin de soulager ses douleurs et d'améliorer sa qualité de vie. En tant qu'étudiant en 5e année, les connaissances dans le domaine de l'aromathérapie sont plutôt générales. Il était nécessaire de se rapprocher de professionnels spécialisés en aromathérapie afin d'avoir leur avis et leur retour d'expérience sur le cas précis de cette patiente souffrant d'un certain type de douleur et étant sous traitement à risque d'interactions médicamenteuses. C'est ainsi que Mme Céline Hilpipre, Docteur en pharmacie et chargée d'enseignement en aromathérapie à la Faculté de Pharmacie de Strasbourg, a suggéré de traiter le sujet dans le cadre de la thèse d'exercice et dans le but d'élaborer un mélange à cette patiente. Après plusieurs mois de recherche, le mélange étant développé et prêt à être testé, l'équipe médicale de l'ICANS a proposé de réaliser un essai clinique afin d'évaluer l'effet du mélange sur les neuropathies et sur la qualité de vie de manière plus précise et de pouvoir le proposer à une plus grande échelle s'il se révèle efficace.

Dans cette dernière partie, l'élaboration du mélange, du protocole d'étude et des méthodes d'évaluation seront présentés. Cet essai clinique n'ayant pas encore débuté, les résultats n'y figureront pas. Au préalable, afin de mieux comprendre le contexte réglementaire d'une telle étude, un rappel sur le statut réglementaire de l'usage des huiles essentielles ainsi que sur la procédure à suivre pour une demande d'autorisation d'essai clinique a été brièvement décrit.

1.1.3 Contexte réglementaire

1.1.3.1 Statut réglementaire de l'aromathérapie

Comme précisé dans la partie II, en France, il n'y a pas de réglementation propre à l'aromathérapie ou aux huiles essentielles : c'est l'usage dont feront l'objet ces huiles ou leurs produits dérivés, qui déterminera la réglementation applicable.

En ce qui concerne l'aromathérapie, on peut se questionner sur son appartenance ou non à une thérapie médicamenteuse.

Au Royaume-Uni par exemple, l'aromathérapie est considérée par le service de santé National Health Service (NHS) comme une thérapie complémentaire et alternative (CAM) (4). Plus largement, l'OMS définit les CAM comme un *“vaste ensemble de pratiques de soins de santé qui ne font pas partie de la tradition ou de la médecine conventionnelle du pays et qui ne sont pas pleinement intégrées dans le système de soins de santé dominant”*. (208) En France a émergé récemment la notion d'intervention non médicamenteuse (INM) dont les préparations botaniques font partie. (209)

En tenant compte de ce flou juridique actuel, voyons comment pourrait se positionner une étude sur l'usage de l'aromathérapie dans les neuropathies périphériques induites par chimiothérapie.

Le mélange d'huile essentielle qui sera proposé au cours de cette étude, sera appliqué sur l'homme afin d'évaluer sa capacité à améliorer la qualité de vie et à diminuer la sévérité des neuropathies.

⇒ **L'aromathérapie considérée comme une intervention médicamenteuse :**

Si l'on considère que les huiles essentielles sont utilisées pour leurs actions pharmacologiques sur des récepteurs et des médiateurs impliqués dans le processus de la douleur alors ce mélange répond à la définition d'un médicament. En effet, selon le code de la Santé publique à l'article L.5111-1, un médicament est une *“substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique.”* (210) et plus précisément à la définition d'un médicament expérimental (médicament expérimenté dans un essai clinique). Le médicament n'ayant pas d'autorisation de mise sur le marché et ne faisant pas partie des recommandations de prise en charge dans le traitement des neuropathies périphériques chimio-induites, il est important de montrer l'efficacité pharmacologique et clinique de ce traitement et d'identifier les effets indésirables potentiels par un protocole de surveillance. (211)

⇒ **L'aromathérapie considérée comme une intervention non médicamenteuse :**

Cependant, l'application de ce mélange d'aromathérapie peut également être considérée comme une intervention non médicamenteuse (INM) qui est *“une intervention non invasive et non pharmacologique sur la santé humaine fondée sur la science. Elle vise à prévenir, soigner ou guérir un problème de santé. Elle se matérialise sous la forme d'un produit, d'une méthode, d'un programme ou d'un service dont le contenu doit être connu de l'utilisateur. Elles sont reliées à des mécanismes biologiques et/ou des processus psychologiques identifiés. Elles doivent faire l'objet d'études d'efficacité. Elles ont un impact observable sur des indicateurs de santé, de qualité de vie, comportementaux et socio-économiques. Leurs mises en œuvre nécessitent des compétences relationnelles, communicationnelles et éthiques”*. (212) Plus communément appelé “médecines complémentaires” il y a quelques années, ces thérapies non médicamenteuses diffèrent de la médecine conventionnelle (qui s'intéresse à la maladie et la guérison et non à la personne malade dans son ensemble) et ne font pas partie intégrante du système de santé dominant. (213) Il n'existe

pas de réglementation précise des INM en Europe ou au niveau national (en France, elles ne relèvent ni de l'ANSM, ni de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES).

Selon la Haute Autorité de Santé (HAS) en 2011 (209), pour pouvoir développer la prescription des thérapeutiques non médicamenteuses auprès des professionnels de santé mais aussi pour valider leur usage auprès de 100 millions d'usagers en Europe, il est nécessaire d'évaluer leur efficacité par des essais cliniques en population réelle, au sein de laboratoire de recherche ou au sein de structures d'observation des pratiques, et de démontrer que le bénéfice sur la santé est supérieur au risque. (214) La Plateforme CEPS, qui est un organisme collaboratif universitaire de Montpellier, travaille activement sur un modèle de conception et de validation des études menées sur les INM. A ce jour, elle propose dans un premier temps que chaque INM ait :

- une appellation précise,
- des objectifs sur un ou plusieurs indicateurs de santé, une population définie sur laquelle évaluer son action,
- un contenu (durée et fréquence d'usage),
- une qualification du professionnel
- une liste de publications associées. (209)

Ainsi, que ce mélange soit considéré comme un médicament ou comme une intervention non médicamenteuse, il est de mise d'évaluer son effet sur une population donnée, avec un protocole bien précis, au travers d'un essai clinique.

1.1.3.2 Réglementation relative aux essais cliniques : la Loi Jardé

La loi Jardé est une loi qui classe les recherches dites interventionnelles et non interventionnelles impliquant la personne humaine (RIPH) en fonction de leurs niveaux de risque et du niveau d'intervention pour les participants. Selon l'article R.1121-1 du Code de Santé Public (CPS), les RIPH sont des "*recherches organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales et qui visent à évaluer :*

- *les mécanismes de fonctionnement de l'organisme humain, normal ou pathologique*
- *l'efficacité et la sécurité de la réalisation d'actes ou de l'utilisation ou de l'administration de produits dans un but de diagnostic, de traitement ou de prévention d'états pathologiques*".

On dénombre 3 catégories de RIPH :

- Catégorie 1 ou RIPH-1 : les recherches interventionnelles qui comportent une intervention sur la personne non justifiée par sa prise en charge habituelle, cela peut être l'administration d'un médicament ou la réalisation d'un acte expérimental par exemple. Le promoteur doit obligatoirement souscrire une assurance pour les participants.
- Catégorie 2 ou RIPH-2 : les recherches interventionnelles qui ne comportent que des risques et des contraintes minimales, dont la liste est fixée par un arrêté du 12 avril 2018, anciennement dénommées "soins courants", par exemple une prise de sang nécessaire pour la recherche. Le promoteur de la recherche doit également souscrire une assurance pour les participants.
- Catégorie 3 ou RIPH-3 : les recherches non interventionnelles qui ne comportent pour les participants, aucun risque ni contrainte, et dont la liste est aussi fixée par un arrêté du 12 avril 2018

Le mélange d'huile essentielle obtenu pourrait donc correspondre à une RIPH-1 ou à une RIPH-2. Dans le présent essai clinique, le protocole ayant été considéré comme une intervention médicamenteuse, le mélange sera défini comme une RIPH-1.

1.2 Essai clinique : procédure pour la constitution et le traitement des demandes relevant du règlement européen sur les essais cliniques de médicaments

1.2.1 Les acteurs

1.2.1.1 Le promoteur et l'investigateur

Par définition, un promoteur est "*une personne physique ou morale qui prend l'initiative de l'essai clinique*". (211) Il est responsable du lancement, de la gestion et de l'organisation du financement de l'essai clinique. Pour diriger et surveiller la réalisation de l'essai clinique, un investigateur est nécessaire. Pour les essais cliniques de médicaments, cet investigateur sera obligatoirement un médecin qui justifie d'une expérience dans la conduite des essais cliniques. Dans ce cas précis, le promoteur est l'ICANS et l'investigateur est un médecin volontaire exerçant à l'ICANS.

1.2.1.2 L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament

L'ANSM est un acteur public en charge de garantir l'accès aux produits de santé et aux thérapies innovantes en France, et d'assurer la sécurité d'emploi d'un médicament, un dispositif médical, d'un produit biologique, d'un tatouage ou des autres produits de santé tout au long de leur cycle de vie. C'est elle qui délivre aux promoteurs les autorisations pour réaliser les essais cliniques sur les

médicaments, les dispositifs médicaux et dispositifs médicaux de diagnostic in vitro ou encore sur les produits biologiques. Pour se faire, l'ANSM évalue les bénéfices thérapeutiques et les bénéfices pour la santé publique, les risques et inconvénients pour les participants et les exigences des productions du médicaments expérimental. Elle peut demander des changements dans le protocole, des informations complémentaires et a le pouvoir d'arrêter un essai clinique en cours. (215) La réalisation des RIPH-1 doit obtenir l'accord de l'ANSM pour pouvoir être débutée, alors que pour réaliser des RIPH-2 et RIPH-3, il suffit d'informer l'ANSM.

1.2.1.3 Comité de protection de personnes

Un comité de protection des personnes (CPP) est une structure indépendante agréée par le ministère de la santé pour une durée de 6 ans. Elle est chargée de donner un avis éthique sur toutes les recherches impliquant la personne humaine et permet d'assurer le bon respect de la législation et la protection des participants. Elle vérifie le consentement éclairé, l'indemnisation, le recrutement des participants, les protections de données, l'adéquation des personnes participant à la conduite de l'essai clinique, l'adéquation des sites de l'essai clinique, l'assurance et porte un regard éthique. (216)

En France, on compte 39 CPP et le choix du CPP pour chaque étude se fait par tirage au sort. Le CPP est composé de 14 membres au total répartis en un collège scientifique, et un collège sociétal. Les membres du comité sont bénévoles et doivent déclarer au préalable s'ils ont un lien avec le promoteur de l'étude afin de ne pas participer à l'évaluation de cet essai.

Que le protocole soit considéré comme une intervention médicamenteuse ou non, toutes les catégories de RIPH doivent obtenir l'accord du CPP avant d'être menées.

1.2.2 Constitution d'un dossier de demande

Le dossier de demande contient une partie qui est commune à tous les États européens membres concernés par l'essai clinique et une partie qui contient les informations propres à chaque EC. (211) La procédure pour la constitution du dossier de demande d'autorisation d'essai clinique de médicament soumis à l'ANSM est disponible sur le site de l'ANSM. (217)

Lettre d'accompagnement
Formulaire de demande
Protocole de l'essai avec résumé
Brochure investigateurs (avec résumé des caractéristique du produit)
Dossier du médicament expérimental
Modalité de recrutement
Lettre d'information des participants, le formulaire et la procédure de consentement
Aptitude des investigateurs
Adéquation des équipements
Attestation d'assurance
Dispositions financières
Preuve de la conformité du traitement des données avec le Règlement Général sur la Protection des Données (RGPD)

Tableau 6 : Liste récapitulative des pièces constitutives du dossier de demande d'autorisation d'essai clinique de médicament soumis à l'ANSM

1.2.3 Validation d'une demande

L'instruction d'une demande d'autorisation d'essai clinique se déroule en 3 phases : la validation de la conformité du dossier, l'évaluation scientifique, et la notification de la décision. La validation de la demande d'autorisation d'essai clinique est réalisée par l'ANSM dans un délai de 10 jours calendaires après réception de la demande. Deux cas de figure se présentent :

- un dossier complet : il sera alors évalué dans les 45 jours après validation du dossier
- un dossier incomplet : le promoteur sera notifié de la nécessité de compléter le dossier. Le promoteur a alors 10 jours pour envoyer les documents. A réception de ces documents, l'ANSM a 5 jours pour examiner le dossier. Si le promoteur n'envoie pas les documents dans les 10 jours, la demande est caduque. A l'inverse, si le promoteur envoie les documents dans les 10 jours, mais que le dossier est toujours incomplet, le dossier est rejeté et il n'y aura pas d'instruction de la demande.

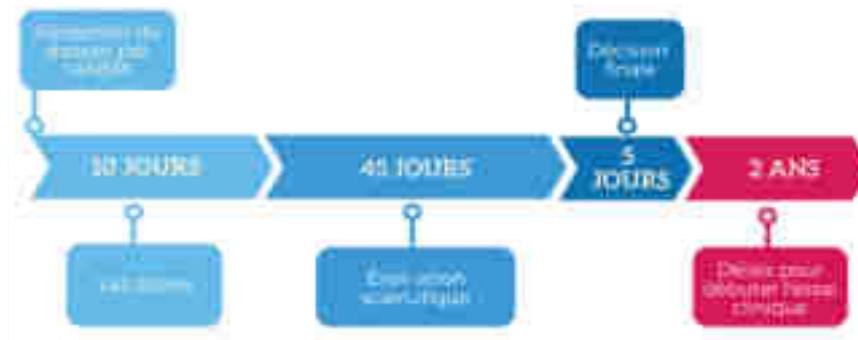
L'évaluation scientifique est ensuite réalisée par l'ANSM et l'évaluation de la protection des personnes est réalisée par le CPP. Le délai de cette évaluation est de 45 jours à compter de la date de validation pour les dossiers complets, et est prolongé de 31 jours maximum pour les dossiers

incomplets.

Enfin, une fois l'évaluation scientifique réalisée, la décision finale doit être annoncée dans les 5 jours. Le promoteur a 2 ans pour débiter l'essai clinique si la demande d'autorisation est validée.

(211)

Chronologie du traitement d'une demande d'essai clinique : dossier complet



Chronologie du traitement d'une demande d'essai clinique : dossier incomplet



Figure 35 : Chronologie du traitement d'une demande d'essai clinique

2. Définition de l'étude

2.1 Objectifs

Une fiche synthétique résumant les objectifs primaires et secondaires ainsi que les critères d'inclusion et d'exclusion a été réalisée. (Tableau 7) Cette étude de pré-test permet d'évaluer dans un premier temps l'impact du mélange d'huiles essentielles sur l'amélioration de la qualité de vie des

patientes atteintes de cancer du sein ayant des neuropathies induites par les taxanes et d'analyser l'effet du mélange sur la douleur associée aux neuropathies. Si les premiers résultats sont satisfaisants, une étude versus placebo et à plus large échelle pourra être réalisée.

Tableau 7 : Fiche de synthèse de l'étude de pré-test

ETUDE DE PRÉ-TEST Usage de l'aromathérapie dans les neuropathies périphériques induites par chimiothérapie	
Contexte de l'étude	Étude de faisabilité afin d'observer l'effet de l'aromathérapie sur les neuropathies périphériques induites par chimiothérapie. Si les premiers résultats obtenus apportent un bénéfice en termes de qualité de vie et/ou de perception de la douleur, cette étude pourra conduire dans un second temps à une étude clinique au sein de l'ICANS.
Objectifs	Primaire: évaluer de l'impact de l'aromathérapie sur la sévérité des neuropathies et sur l'amélioration de la qualité de vie des patientes atteintes de neuropathies et traitées par taxanes à la fin du traitement
	Secondaire : évaluer l'impact de l'aromathérapie sur la sévérité des neuropathies et sur l'amélioration de la qualité de vie des patientes atteintes de neuropathies et traitées par taxanes à distance de la fin du traitement
Participants	Patientes traitées pour un cancer du sein avec des douleurs chimio-induites
Nombre de participants	<u>Minimum 10</u>
Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
<ul style="list-style-type: none"> ● Femme atteinte de tout type de cancer du sein (hormonodépendant ou non) ● Impliquée dans un protocole chimiothérapeutique contenant des taxanes (paclitaxel ou docétaxel), au début du protocole ou 4 semaines après la fin du protocole ● Douleurs neuropathiques diagnostiquées par le médecin et confirmées par le questionnaire DN4 	<ul style="list-style-type: none"> ● Patientes traitées par du 5-fluorouracile ou sa prodrug : capécitabine (pour éviter un risque de confusion avec le syndrome main-pied) ● Patientes ayant des allergies connues aux huiles essentielles utilisées ● Patientes ayant eu une réaction cutanée suite au test du pli du coude ● Femme enceinte, allaitante
Matériel et méthode	
<ul style="list-style-type: none"> - Application par la patiente d'un mélange 2 fois par jour sur les membres douloureux et sur la zone du rachis correspondante pendant 4 semaines - Mélange constitué de gel d'aloë vera (86%), d'huile végétale (9%) et d'huiles essentielles (5%) (lavande, baume de copahu, feuille de giroflier, romarin officinale à camphre, menthe poivrée) - Mélange produit par une pharmacie spécialisée dans les préparations magistrales 	
Évaluations	<p>Diagnostic des neuropathiques : Questionnaire DN4 à l'inclusion</p> <p>Intensité de la douleur générale : EVA à J1, J15 ou J21 et J28</p> <p>Intensité des neuropathies: questionnaire QLQ-CIPN 20 à l'inclusion, à J28 et 30 jours après J28</p> <p>Qualité de vie : questionnaire QLQ-C30 à l'inclusion, à J28 et 30 jours après J28</p>
Protocole développé à partir de l'expertise en aromathérapie clinique par :	
Lise Schellenberger	Étudiante en pharmacie, 6e année filière officine, Thèse de fin d'étude
Céline Hilpipre	Docteur en pharmacie, spécialiste en aromathérapie clinique chargée d'enseignement en aromathérapie à l'Université de Strasbourg (Faculté de Pharmacie) et chargée de formation en établissements de soin. Membre du consensus national d'experts en aromathérapie
Isabelle Sogno -Lalloz	Aromathérapeute diplômée de L'institut Tisserant, Thérapeute-praticienne en établissement de soins
Danielle Prebay	Docteur en pharmacie, chef du service de pharmacie au Centre Paul Straus jusqu'en 2023, tutrice

2.2 Matériels et méthodes

Le protocole suivant a été défini en collaboration avec différents experts en aromathérapie:

- Céline Hilpipre, docteur en pharmacie, spécialiste en aromathérapie clinique
- Isabelle Sogno-Lalloz, praticienne et formatrice en aromathérapie
- Rhiannon Lewis : praticienne en aromathérapie et directrice de l'*Essential Oil Resource Consultants* (EORC)
- ainsi que Danielle Prebay, Docteur en pharmacie et tutrice du projet.

2.2.1 Choix des huiles essentielles

Les études répertoriées montrent des résultats positifs avec l'usage d'une huile essentielle utilisée seule (84,148,164,165,168,169,201,203) ou combinée à d'autres HE (166,202,204–207). Etant donné que les neuropathies peuvent avoir plusieurs origines et que les HE ont différents mécanismes d'actions, il paraît pertinent d'utiliser plusieurs HE dans un mélange. Cette proposition est confortée par l'expérience des aromathérapeutes de l'Ecole Française d'aromathérapie et de l'école anglo-saxonne (96) qui utilisent en général 3 à 5 HE pour obtenir une synergie d'action. En tenant compte des différents mécanismes d'actions, des propriétés, de l'efficacité et de la sécurité d'emploi, du tableau de synthèse (tableau 3 et 4) ainsi que des retours d'expériences de Céline Hilpipre et Isabelle Sogno-Lalloz, les HE suivantes ont été retenues :

- **Lavande vraie**
- **Menthe poivrée**
- **Feuille de giroflier**
- **Romarin officinale à camphre**
- **Baume de copahu**

2.2.2 Choix de la voie d'administration et de la dilution

Les différentes voies d'administration possible pour un effet antalgique sont les suivantes :

- la voie orale : il est nécessaire d'utiliser un support (comprimé neutre, miel, pain) sur lequel appliquer les huiles essentielles afin de les diluer. Cette voie permet une diffusion générale des huiles essentielles dans l'organisme après leur absorption par les muqueuses. La diffusion peut être rapide si la voie utilisée est la voie sublinguale (les muqueuses buccales sont richement vascularisées) ou plus lente si les huiles essentielles sont ingérées (elles passent pas le système digestif et sont absorbées par les muqueuses digestives). Toutes les huiles

essentielles ne sont cependant pas adaptées à la voie orale. Certaines irritent les muqueuses et sont nécessairement ingérées plutôt que prise par voie sublinguale. La prise pendant un repas est préférée.

- l'inhalation qui permet une diffusion dans l'organisme par les vaisseaux sanguins des muqueuses des voies aériennes (respiratoire).
- la voie cutanée : elle nécessite une dilution des huiles essentielles dans un excipient. Elle permet une absorption des ces dernières par la peau. La diffusion dans l'organisme est plus longue par cette voie car il y a un passage des composants au travers des différentes couches de la peau. Cependant, cette voie permet une action rapide au niveau local.

Dans la partie II , nous avons vu que la majorité des études réalisées sur les douleurs chez l'homme mettaient en œuvre la voie cutanée. Etant donnée que les neuropathies sont issues d'une atteinte des nerfs au niveau d'un ou plusieurs membres, c'est donc la voie cutanée, qui permet une action plus locale, qui sera choisie.

Les études répertoriées utilisent des dilutions plutôt basses (de 1 à 5%). L'école française d'aromathérapie recommande des dilutions de 1 à 10% pour les douleurs en général et 15% pour les douleurs aiguës (87,95). Ces dilutions sont confortées par l'EMA qui a validé via le *Committee on Herbal Medicinal Products* (HMPC) des dilutions allant de 5 à 20% pour certaines HE (113). Au vu de la fréquence d'administration et de l'application sur plusieurs zones corporelles simultanément, une dilution de 5% a été recommandée par les différents experts. Ainsi la formule définie est la suivante :

- 2% de Lavande vraie
- 1% de Baume de copahu
- 1% Menthe poivrée
- 0,5% Feuilles de giroflier
- 0,5% Romarin officinal à camphre

2.2.3 Choix des excipients

2.2.3.1 Les huiles végétales

Tout comme pour les huiles essentielles, les huiles végétales utilisées dans les différentes études ont été répertoriées. Leurs propriétés ainsi que leur pouvoir de pénétration ont également été précisées afin de pouvoir identifier quelles huiles végétales seraient les plus pertinentes dans le mélange.

Référence	Huile végétale utilisée	Propriété	Pénétration
Mozhgan Rivaz, Monireh Rahpeima et al. 2021(203)	Huile végétale de tournesol	Assouplissant, adoucissante, nourrissante (87)	Circulation générale
Gie Ok Noha, Kyung Sook Park 2019 (205)	Huile végétale d'argan	Protecteur, nourrissant, hydratant, neutralise les radicaux libres, anti-inflammatoire (87)	Epiderme
Zehra Gok Metin, Ayse Arikan Donmez 2017 (206)	Huile de coco	Hydratant, Antioxydant, anti inflammatoire, anti-microbien (218)	Faible car riche en acides gras saturés (218,219)
Nur Izgu Leyla Ozdemir 2019 (207)			
Soden et al. 2004 (164)	Huile végétale d'amande douce	Adoucissant, protecteur, hydratant, apaisante (95)	Epiderme
Willkinson et al. 1999 (165)			
Shin et al. 2007 (166)	Huile végétale de jojoba	Séborégulateur, anti oxydante, hydratante, anti-radicalaire, nutrition (87)	Epiderme
Sritooma et al. 2013 (167)			

Tableau 8 : Huiles végétales utilisées dans les études, leur propriété et pénétrabilité

Comme on le constate dans le tableau ci-dessus, les huiles végétales sont des excipients fréquemment utilisés en aromathérapie : elles ont en effet des propriétés hydratantes, adoucissantes et régénérantes de la peau, mais peuvent également avoir des propriétés anti-inflammatoires. Il est aussi plus aisé d'utiliser une base liquide pour un dosage précis en huiles essentielles, avec un flacon compte-goutte ou en spray. Enfin, la solubilisation des HE dans les huiles végétales est optimale, garantit ainsi un mélange homogène et une bonne tolérance cutanée. Pour toutes ces raisons, il a été décidé d'utiliser dans le mélange une huile végétale qui possède si possible des propriétés anti-inflammatoires et antiallergiques et une bonne pénétration cutanée. Les huiles végétales ayant des risques potentiels de

photosensibilité seront exclues (l'HV de millepertuis par exemple, même si elle possède des propriétés anti-inflammatoires). Les huiles végétales d'amande douce et d'argan sont des huiles faciles à utiliser mais leur pouvoir pénétrant est légèrement plus faible que l'huile végétale de jojoba, macadamia, ou de coco. (87)

Les huiles végétales de nigelle et de calophylle sont reconnues pour avoir des propriétés anti-inflammatoires et antalgiques (200,220–224). Elles ont en outre une bonne pénétration dans les couches internes de la peau. L'huile de calophylle ayant une odeur caractéristique et pouvant être perçue comme désagréable, elle est habituellement mélangée à d'autres huiles végétales neutres (proportion de 10 à 20% dans le mélange total). (96)

2.2.3.2 Gel d'aloé-vera

Il existe différents gels dans lesquels les HE peuvent être dispersées : certains sont d'origine chimique (transcutol par exemple), d'autres d'origine naturelle, c'est le cas notamment du gel d'aloé vera.

L'aloé vera est une plante herbacée vivace qui produit deux substances : le gel (composé d'eau, de polysaccharides, d'acides aminés) et le latex. Le gel est traditionnellement utilisé pour traiter les brûlures, et des études ont montré son efficacité dans la cicatrisation des plaies. D'autres études ont également mis en évidence ses propriétés anti-inflammatoires, antivirales, antiseptiques et hydratantes. Certains hôpitaux en France utilisent par exemple, le gel d'aloé vera pour les soins de bouches douloureuses en soins palliatifs : c'est le cas notamment l'hôpital de Mulhouse ou de celui d'Antibes (96),

Enfin, l'aloé vera pénètre dans les couches profondes de l'épiderme et dilate les vaisseaux sanguins ce qui lui permet d'améliorer la pénétration cutanée des composés selon leur poids moléculaire.

Conclusion :

En tenant compte des propriétés des HV et de celles du gel d'aloé vera pouvant améliorer l'absorption cutanée (225), des retours d'expériences cliniques et de la facilité de réalisation des mélanges, il a été décidé d'utiliser :

- l'HV de calophylle dans une proportion de 9%
- dans 86% de gel d'aloé vera
- additionné de 5% d'HE.

2.2.4 Posologie et schéma de prise

En termes de posologie, il est possible de suivre deux méthodes. La première, issue de l'école d'aromathérapie anglo-saxonne, privilégie 1, 2 voir 3 applications par semaine, sous forme de massages de tout le corps ou d'une partie du corps, allant de 10 à 20 minutes. (164,165,167,205–207). La seconde, issue de l'école d'aromathérapie française, privilégie un schéma de prise plus rapproché à savoir 1 à 3 fois par jour tous les jours de la semaine. (8,84,166). Ce schéma nécessite une pause thérapeutique en réalisant les applications soit 5 jours sur 7, soit 3 semaines sur 4. Cette pause thérapeutique permet de ne pas surcharger l'organisme, et de limiter les risques d'accoutumance et de tolérance. Etant donné que ce sera la patiente elle-même qui appliquera le mélange aromatique, et qu'il est souhaitable d'avoir une action sur la douleur en continu, ce sera le schéma de l'école française qui sera privilégié, en l'occurrence 2 fois par jour durant 3 semaines. (96) En ce qui concerne la dose, elle doit être en quantité suffisante pour pouvoir couvrir les zones à traiter.

Dans le cas de pathologies aiguës, les recommandations selon l'école française d'aromathérapie sont de 10 mg/kg/j et entre 1 et 3 mg/kg/j pour les traitements de fond (96). Dans les études citées précédemment, les quantités appliquées sont de l'ordre de 3,5 mg/kg/j à 85 mg/kg/j. En tenant compte de ces données, une dose d'environ 1 mg/kg/j sera appliquée sur chaque localisation. Ainsi si 2 membres sont touchés : une dose d'environ 1 mg/kg/j (60 mg/j) sera appliquée sur chacun des 2 membres et sur la zone du rachis correspondante, ce qui correspond à une dose totale d'environ 3 mg/kg/j. Si les 4 membres sont touchés, la dose totale administrée sera d'environ 6 mg/kg/j. Il faudra faire la correspondance entre la dose théorique et le volume à appliquer.

Le traitement sera donc à adapter en fonction du nombre de membres douloureux. Pour gérer des douleurs, l'adaptation de la dose en fonction du poids chez l'adulte est assez peu courante en aromathérapie : habituellement, c'est l'intensité de la douleur qui va permettre d'ajuster les doses. (96) Il n'y aura donc pas d'adaptation en fonction du poids : cela permettra d'une part de standardiser la dose pour chaque patiente et d'autre part, de faciliter la mise en œuvre du protocole et la passage de consignes aux patientes.

L'application est à réaliser sur le ou les membres douloureux ainsi que sur la zone du rachis correspondant au(x) membre(s) touché(s) pour avoir un effet sur le point de départ de la fibre nerveuse atteinte du membre en question. (Figure 36)



Figure 36 : Zones du rachis correspondantes aux membres

Précaution : Il faudra tester au préalable le mélange dans le pli du coude pour vérifier qu'il n'y ait pas de sensibilité à l'une des molécules.

2.2.5 Critères d'inclusion et d'exclusion

Pour éviter les biais, il a été convenu de se concentrer uniquement sur des neuropathies induites par des chimiothérapies dans tout type de cancer du sein (hormono-dépendant ou non) : les taxanes étant une classe de chimiothérapies de référence pour traiter le cancer du sein et étant connus pour induire des neuropathies, les patientes ciblées seront des patientes ayant été impliquées au début d'un protocole contenant des taxanes ou ayant terminé un protocole contenant des taxanes depuis plus de 4 semaines. Les neuropathies doivent avoir été diagnostiquées par le médecin par le questionnaire DN4 (Annexe 1).

Pour une partie des patientes, les neuropathies disparaîtront spontanément peu après l'arrêt de leur traitement chimiothérapeutique. Ainsi pour limiter ce biais, les patientes ayant arrêté un protocole depuis moins de 4 semaines seront exclues.

Le 5-fluorouracile (5-Fu) est une substance connue pour induire un syndrome main-pied : les patientes qui auront été traitées par du 5-Fu ou son pro-drogue (la capécitabine) seront aussi exclues de l'étude.

Également les patientes seront exclues s'il y a une allergie connue ou une hypersensibilité à l'un des composants du mélange.

Du fait de la toxicité du menthol, du camphre et de l'eugénol pour le fœtus, les femmes enceintes et allaitantes ne seront pas non plus admises dans l'étude.

Enfin, les personnes privées de liberté, les patientes mineures ou incapables majeures, les patientes sous sauvegarde de justice et les patientes hors d'état de consentir seront exclues.

2.2.6 Evaluation de la qualité de vie et de la douleur

2.2.6.1 Evaluation de la qualité de vie

Le questionnaire QLQ-C30 élaboré par l'*European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC) est un questionnaire de 30 questions qui évalue :

- 5 fonctions : la fonction physique, cognitive, sociale, émotionnelle et psychologique
- la limitation dans les activités quotidiennes,
- 9 symptômes : la fatigue, les nausées et vomissements, la douleur, la dyspnée, l'insomnie, la perte d'appétit, la constipation et diarrhée, les problèmes financiers en lien avec la maladie
- ainsi que l'état de santé global du patient.

Ce questionnaire est posé à la patiente à l'inclusion, à la fin de la période d'application et entre 30 et 40 jours après la fin de la période d'application.

Calcul du résultat :

Score Brut = score de chaque question/nombre de question

Score par fonctions = $(1 - ((SB-1)/rang^*)) \times 100$

Score par symptôme = $(SB-1)/rang \times 100$

Score de la santé globale = $(SB-1)/rang \times 100$

*Rang = différence entre la réponse maximale et minimale de chaque item

2.2.6.2 Evaluation de la douleur

Trois outils seront utilisés pour évaluer la douleur :

- un questionnaire DN4 réalisé par le médecin afin de valider le diagnostic de douleur neuropathique (annexe 1)
- une échelle visuelle analogique (EVA) pour mesurer l'intensité de la douleur
- le questionnaire QLQ-CIPN 20 (annexe 3), réalisé avant le début de l'application (48 heures après le test de tolérance cutanée), à la fin de la période d'application et entre 30 et 40 jours après la fin de la période d'application pour évaluer la sévérité des neuropathies. Ce questionnaire de 20 questions vient compléter le questionnaire QLQ-C30 sur la qualité de vie. Il permet d'évaluer l'intensité des troubles sensitifs, moteurs et végétatifs en lien avec les

neuropathies chimio-induites. Le patient doit indiquer l'intensité du symptôme ou du problème survenu la semaine passée :

- 1 = pas du tout
- 2 = un peu
- 3 = assez
- 4 = beaucoup

2.2.7 Déroulement de l'étude

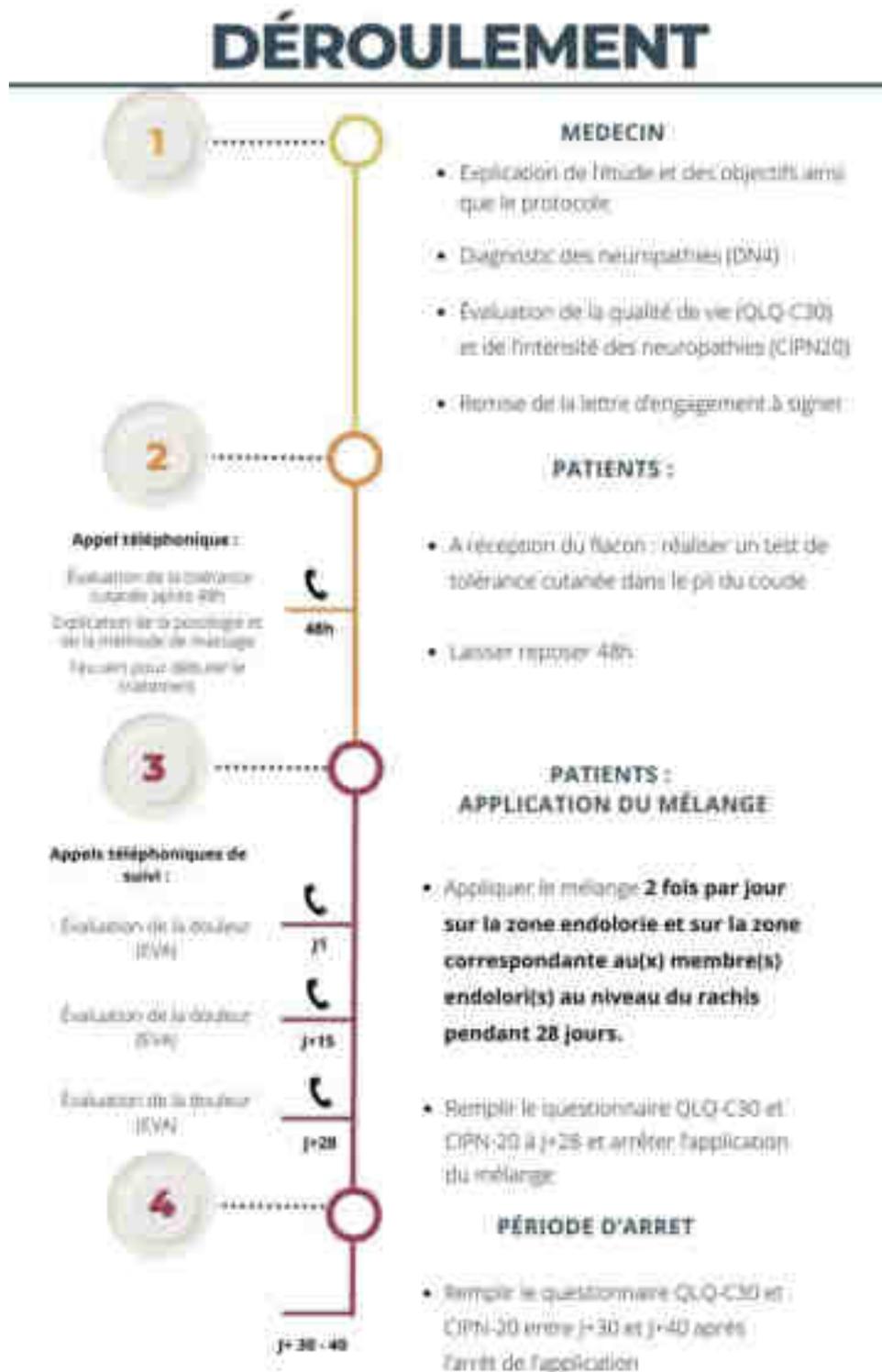


Figure 37 : Déroulement de l'étude de pré-test

Conclusion :

La qualité de vie des patients atteints de neuropathies suite à une chimiothérapie est bien souvent détériorée et demeure un élément préoccupant aussi bien pour le patient que pour les professionnels de santé dans le milieu de l'oncologie. Bien que des traitements médicamenteux soient déjà utilisés, un intérêt grandissant pour des thérapies complémentaires voit le jour, que ce soit de la part des patients ou des professionnels de santé.

De plus en plus d'études montrent que les huiles essentielles pourraient être mises à profit pour améliorer la qualité de vie des patients et réduire les douleurs neuropathiques chimio-induites. Certaines huiles essentielles sont d'autant plus pertinentes du fait de leur potentiel mécanisme d'action sur la physiopathologie de la neuropathie. Par ailleurs, l'usage de plusieurs huiles essentielles dans un mélange permet d'obtenir une synergie d'action et paraît donc plus efficace que l'usage d'une seule huile essentielle. La synergie sera appliquée sur différentes zones corporelles. Ce critère a été prépondérant dans le choix de la dilution : une concentration en huiles essentielles à 5% a en effet été choisie; ce pourcentage se situe à mi chemin entre les dilutions faibles pratiquées par l'école d'aromathérapie anglo-saxonne et les dilutions plus élevées utilisées par l'école française d'aromathérapie : il fait en outre partie des concentrations minimales recommandées par l'EMA (pour différents types de douleurs). De plus, la dilution dans une huile végétale pour un usage cutané est fortement recommandée, car cela permet d'une part de solubiliser parfaitement les HE et d'autre part d'améliorer la tolérance cutanée. Enfin, l'usage d'une huile végétale "anti-douleur" ou du moins anti-inflammatoire (l'huile végétale de calophylle) prend ici tout son sens. Il est à noter que les experts en aromathérapie consultés, mentionnent de meilleurs résultats en incluant du gel d'aloé vera dans leurs formules : ainsi, en tenant compte de ce retour d'expérience, l'usage d'un gel permettrait d'améliorer l'effet antalgique recherché du mélange et apportera une innovation en terme de formulation (les huiles essentielles sont habituellement mélangées uniquement dans des huiles végétales).

La question concernant le statut réglementaire de l'aromathérapie a été posée et reste encore ouverte : un mélange d'huiles essentielles peut en effet être considéré soit comme une thérapie non médicamenteuse faisant appel à une préparation botanique, soit comme un médicament à base de plantes du fait de sa potentielle action pharmacologique. Au final, quel que soit son statut, les recommandations actuelles s'orientent toutes vers la réalisation d'un essai clinique pour évaluer son effet. Cet essai clinique, s'il parvient à démontrer des effets bénéfiques de l'aromathérapie, permettra la standardisation et la généralisation du protocole pour une plus grande population.

Pour résumer l'ensemble du processus qui mène à la définition d'un mélange sécuritaire, et adapté à la pathologie du patient, un tel projet nécessite:

- la collaboration d'un nombre conséquent de spécialistes ("aromathérapeutes", pharmaciens, attachés de recherche clinique, médecins, universitaires...), chacun apportant sa pierre à l'édifice
- une importante recherche bibliographique,
- la prise en compte des contraintes réglementaires et des recommandations émises par différentes instances nationales et européennes,
- et enfin un brin d'audace et d'ingéniosité.

Pour finir, il existe un réel espoir pour ces patientes d'améliorer les effets indésirables induits par les chimiothérapies : l'aromathérapie connaît un essor important dans les établissements hospitaliers. Les professionnels de santé exerçant dans le domaine de l'oncologie sont ouverts à l'usage des thérapies non-conventionnelles en complément des traitements médicamenteux usuels. Par ailleurs, de plus en plus de professionnels de santé, pharmaciens, infirmiers, médecins, se spécialisent dans cette discipline et s'investissent pour accompagner d'avantage les services d'oncologie et leurs patients, tant sur la gestion de la souffrance physique que morale : la voie de la médecine intégrative prenant en compte le patient dans sa globalité serait-elle lancée ?

Annexe 1 : Questionnaire DN4 : Douleur neuropathique (226)

	Oui	Non
1. La douleur présente-elle une ou plusieurs caractéristiques suivantes ?		
Brûlure	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sensation de froid douloureux	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Décharges électriques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. La douleur est-elle associée à un ou plusieurs des symptômes suivants ?		
Fourmillements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Picotements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Engourdissements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Démangeaison	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. La douleur est-elle localisée dans un territoire où l'examen met en évidence :		
Hypoesthésie au tact	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hypoesthésie à la piqûre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. La douleur est elle provoquée ou augmentée par		
Le frottement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Oui = 1 point Non = 0 point

Ce questionnaire se répartit en 4 questions représentant 10 items à cocher :

- Le praticien interroge lui-même le patient et remplit le questionnaire
- A chaque item, il doit apporter une réponse « oui » ou « non »
- A la fin du questionnaire, le praticien comptabilise les réponses, 1 pour chaque « oui » et 0 pour chaque « non ».
- La somme obtenue donne le Score du Patient, noté sur 10.

Si le score du patient est égal ou supérieur à 4/10, le test est positif (sensibilité à 82,9 % ; spécificité à 89,9 %)

L'échelle de la douleur a été ajoutée dans cette étude pour mesurer la douleur de chaque composante de la neuropathie.

QUESTIONNAIRE SUR LA QUALITE DE VIE EORTC QLQ-C30 version 3

Nous nous intéressons à vous et à votre santé. Répondez vous-même à toutes les questions en entourant le chiffre qui correspond le mieux à votre situation. Il n'y a pas de "bonne" ou de "mauvaise" réponse. Ces informations sont strictement confidentielles.

Vos initiales :

Date de naissance :

La date d'aujourd'hui :

Au cours de la semaine passée	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
1. Avez-vous des difficultés à faire certains efforts physiques pénibles comme porter un sac à provision chargé ou une valise ?	1	2	3	4
2. Avez-vous des difficultés à faire une LONGUE promenade ?	1	2	3	4
3. Avez-vous des difficultés à faire un PETIT tour dehors ?	1	2	3	4
4. Etes-vous obligée de rester au lit ou dans un fauteuil la majeure partie de la journée ?	1	2	3	4
5. Avez-vous besoin d'aide pour manger, vous habiller, faire votre toilette ou aller aux W.C. ?	1	2	3	4
6. Etes-vous limitée d'une manière ou d'une autre pour accomplir, soit votre travail, soit vos tâches habituelles chez vous ?	1	2	3	4
7. Etes-vous totalement incapable de travailler ou d'accomplir des tâches habituelles chez vous ?	1	2	3	4

Au cours de la semaine passée	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
8. Avez-vous eu le souffle court ?	1	2	3	4
9. Avez-vous eu mal ?	1	2	3	4
10. Avez-vous eu besoin de repos ?	1	2	3	4
11. Avez-vous eu des difficultés pour dormir ?	1	2	3	4
12. Vous êtes-vous sentie faible ?	1	2	3	4
13. Avez-vous manqué d'appétit ?	1	2	3	4

Essai TAPAZ

FRENCH

EudraCT Nr 2014-003843-37

**EORTC QLQ – CIPN20**

N° Site: _____

N°Patiente: _____

Date visite: _____

Les patients rapportent parfois les symptômes ou problèmes suivants. Pourriez-vous indiquer, s'il vous plaît, si, durant la semaine passée, vous avez été affecté(e) par l'un de ces symptômes ou problèmes. Entourez, s'il vous plaît, le chiffre qui correspond le mieux à votre situation.

Au cours de la semaine passée:	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
31 avez-vous eu des fourmillements dans les doigts ou dans les mains?	1	2	3	4
32 avez-vous eu des fourmillements dans les orteils ou dans les pieds?	1	2	3	4
33 avez-vous eu les doigts ou les mains engourdis?	1	2	3	4
34 avez-vous eu les orteils ou les pieds engourdis?	1	2	3	4
35 avez-vous eu des douleurs lancinantes ou des brûlures dans les doigts ou dans les mains?	1	2	3	4
36 avez-vous eu des douleurs lancinantes ou des brûlures dans les orteils ou dans les pieds?	1	2	3	4
37 avez-vous eu des crampes dans les mains?	1	2	3	4
38 avez-vous eu des crampes dans les pieds?	1	2	3	4
39 avez-vous eu des difficultés à tenir debout ou à marcher car vous ne sentiez pas bien le sol sous vos pieds?	1	2	3	4
40 avez-vous eu des difficultés à distinguer l'eau froide de l'eau chaude?	1	2	3	4
41 avez-vous eu des difficultés pour tenir un stylo et donc pour écrire?	1	2	3	4
42 avez-vous eu des difficultés à manipuler des petits objets avec vos doigts (comme boutonner une chemise)?	1	2	3	4
43 avez-vous eu des difficultés à ouvrir un bocal ou une bouteille du fait d'une faiblesse de vos mains?	1	2	3	4
44 avez-vous eu des difficultés à marcher du fait d'une chute du pied?	1	2	3	4

Au cours de la semaine passée:

	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
45 avez-vous eu des difficultés à monter des escaliers ou à vous relever d'une chaise du fait d'une faiblesse des membres inférieurs?	1	2	3	4
46 avez-vous eu des vertiges après vous être relevé d'une position couchée ou assise?	1	2	3	4
47 avez-vous eu une vision trouble?	1	2	3	4
48 avez-vous eu des difficultés à entendre?	1	2	3	4

S'il vous plaît répondez à cette question si vous conduisez une voiture

49 avez-vous eu des difficultés à utiliser les pédales ?	1	2	3	4
--	---	---	---	---

S'il vous plaît répondez à cette question si vous êtes un homme

50 avez-vous eu des difficultés à avoir ou à maintenir une érection?	1	2	3	4
--	---	---	---	---

Bibliographie

1. Institut National du Cancer. Panorama des cancer en France, Edition 2022 [Internet]. Institut national du cancer (INCa); Disponible sur: file:///home/chronos/u-b22b901f05f7bc812214c7527bfea029ce93586f/MyFiles/Downloads/01_brochure_Panorama-2022-V2-@.pdf
2. Comprendre la chimiothérapie - Guide patients [Internet]. Institut national du cancer (INCa); 2011. Disponible sur: file:///home/chronos/u-b22b901f05f7bc812214c7527bfea029ce93586f/MyFiles/Downloads/Comprendre_la_chimiotherapie_mel_20181015.pdf
3. Moisset X, Bouhassira D, Attal N. French guidelines for neuropathic pain: An update and commentary. *Rev Neurol (Paris)*. sept 2021;177(7):834-7.
4. nhs.uk [Internet]. 2018 [cité 10 sept 2023]. Complementary and alternative medicine. Disponible sur: <https://www.nhs.uk/conditions/complementary-and-alternative-medicine/>
5. Moisset X, Bouhassira D, Avez Couturier J, Alchaar H, Conradi S, Delmotte MH, et al. Pharmacological and non-pharmacological treatments for neuropathic pain: Systematic review and French recommendations. *Revue Neurologique*. 1 mai 2020;176(5):325-52.
6. Danis J. Les médecines parallèles : Pourquoi pas ? [Internet]. PDF présenté à: 36^e journées de la SFSPM; 2014 juill 11. Disponible sur: http://senologie.tv/pdf_2014/545c989a9929a.pdf
7. Izgu N, Ozdemir L, Bugdayci Basal F. Effect of Aromatherapy Massage on Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathic Pain and Fatigue in Patients Receiving Oxaliplatin: An Open Label Quasi-Randomized Controlled Pilot Study. *Cancer Nurs*. 2019;42(2):139-47.
8. Rivaz M, Rahpeima M, Khademian Z, Dabbaghmanesh MH. The effects of aromatherapy massage with lavender essential oil on neuropathic pain and quality of life in diabetic patients: A randomized clinical trial. *Complement Ther Clin Pract*. août 2021;44:101430.
9. Corner J, Cawley N, Hildebrand S. An evaluation of the use of massage and essential oils on the wellbeing of cancer patients. *Int J Palliat Nurs*. 2 avr 1995;1(2):67-73.
10. Psimaras D. Complications neurologiques des chimiothérapies – Neurologic complications of chemotherapy agents. mise au point. :9.
11. Seretny M, Currie GL, Sena ES, Ramnarine S, Grant R, MacLeod MR, et al. Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis. *Pain*. déc 2014;155(12):2461-70.
12. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 1 sept 2020;161(9):1976-82.
13. Salvat Perrin. Sémiologie des douleurs, Cours de 4^e année de pharmacie, Faculté de Pharmacie Strasbourg. 2021.
14. Courteix Christine. Physiologie de la douleur, Cour de 3^e année de pharmacie, Faculté de Pharmacie Clermont Ferrand. 2020.
15. morgan.cahouet@capdouleur.fr. Physiopathologie de la douleur chronique par Bernard CALVINO [Internet]. CAPDouleur. 2019 [cité 10 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.capdouleur.fr/physiopathologie-de-la-douleur-chronique-par-bernard-calvino/?locale=fr>
16. Rohkamm R. Atlas de poche de neurologie. 2^e éd. Lavoisier Médecine Sciences; 2016. 541 p.
17. Calvino B, Grilo RM. Central pain control. *Joint Bone Spine*. janv 2006;73(1):10-6.
18. Collège des Enseignants de Neurologie [Internet]. 2016 [cité 26 oct 2022]. Douleur. Disponible sur: <https://www.cen-neurologie.fr/fr/deuxieme-cycle/douleur>
19. LE CERVEAU À TOUS LES NIVEAUX! [Internet]. [cité 10 juill 2023]. Disponible sur: https://lecerveau.mcgill.ca/flash/d/d_03/d_03_cl/d_03_cl_dou/d_03_cl_dou.html
20. Landry Y, Gies JP, Sick E, Niederhoffer N. Pharmacologie, Des cibles à la thérapeutique. 4^e éd. Dunod;

21. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science*. 19 nov 1965;150(3699):971-9.
22. Neurochirurgien Marseille Aix-en-Provence [Internet]. [cité 24 juill 2023]. Anatomie de la douleur. Disponible sur: <http://www.chirurgiedeladoulleur.fr/anatomie/>
23. Treede RD, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, et al. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain*. janv 2019;160(1):19-27.
24. Terminology | International Association for the Study of Pain [Internet]. International Association for the Study of Pain (IASP). [cité 11 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.iasp-pain.org/resources/terminology/>
25. Rothenberg ML, Oza AM, Bigelow RH, Berlin JD, Marshall JL, Ramanathan RK, et al. Superiority of oxaliplatin and fluorouracil-leucovorin compared with either therapy alone in patients with progressive colorectal cancer after irinotecan and fluorouracil-leucovorin: interim results of a phase III trial. *J Clin Oncol*. 1 juin 2003;21(11):2059-69.
26. Yang YH, Lin JK, Chen WS, Lin TC, Yang SH, Jiang JK, et al. Duloxetine improves oxaliplatin-induced neuropathy in patients with colorectal cancer: an open-label pilot study. *Support Care Cancer*. juill 2012;20(7):1491-7.
27. Bradley WG, Lassman LP, Pearce GW, Walton JN. The neuromyopathy of vincristine in man: Clinical, electrophysiological and pathological studies. *Journal of the Neurological Sciences*. 1 févr 1970;10(2):107-31.
28. Sahenk Z, Barohn R, New P, Mendell JR. Taxol Neuropathy: Electrodiagnostic and Sural Nerve Biopsy Findings. *Archives of Neurology*. 1 juill 1994;51(7):726-9.
29. Topp KS, Tanner KD, Levine JD. Damage to the cytoskeleton of large diameter sensory neurons and myelinated axons in vincristine-induced painful peripheral neuropathy in the rat. *J Comp Neurol*. 4 sept 2000;424(4):563-76.
30. Boyette-Davis JA, Cata JP, Zhang H, Driver LC, Wendelschafer-Crabb G, Kennedy WR, et al. Follow-up psychophysical studies in bortezomib-related chemoneuropathy patients. *J Pain*. sept 2011;12(9):1017-24.
31. Boehmerle W, Huehnchen P, Peruzzaro S, Balkaya M, Endres M. Electrophysiological, behavioral and histological characterization of paclitaxel, cisplatin, vincristine and bortezomib-induced neuropathy in C57Bl/6 mice. *Sci Rep*. 18 sept 2014;4:6370.
32. Argyriou AA, Koltzenburg M, Polychronopoulos P, Papapetropoulos S, Kalofonos HP. Peripheral nerve damage associated with administration of taxanes in patients with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. juin 2008;66(3):218-28.
33. The effects of oxaliplatin, an anticancer drug, on potassium channels of the peripheral myelinated nerve fibres of the adult rat - PubMed [Internet]. [cité 15 juin 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18845186/>
34. Grolleau F, Gamelin L, Boisdron-Celle M, Lapied B, Pelhate M, Gamelin E. A possible explanation for a neurotoxic effect of the anticancer agent oxaliplatin on neuronal voltage-gated sodium channels. *J Neurophysiol*. mai 2001;85(5):2293-7.
35. Adelsberger H, Quasthoff S, Grosskreutz J, Lepier A, Eckel F, Lersch C. The chemotherapeutic oxaliplatin alters voltage-gated Na⁽⁺⁾ channel kinetics on rat sensory neurons. *Eur J Pharmacol*. 6 oct 2000;406(1):25-32.
36. Alessandri-Haber N, Dina OA, Joseph EK, Reichling DB, Levine JD. Interaction of transient receptor potential vanilloid 4, integrin, and SRC tyrosine kinase in mechanical hyperalgesia. *J Neurosci*. 30 janv 2008;28(5):1046-57.
37. Old EA, Nadkarni S, Grist J, Gentry C, Bevan S, Kim KW, et al. Monocytes expressing CX3CR1 orchestrate the development of vincristine-induced pain. *J Clin Invest*. mai 2014;124(5):2023-36.
38. Materazzi S. TRPA1 and TRPV4 mediate paclitaxel-induced peripheral neuropathy in mice via a glutathione-sensitive mechanism. *Eur J Physiol*. 2012;(463):561-9.
39. TRPV1-tubulin complex: involvement of membrane tubulin in the regulation of chemotherapy-induced peripheral neuropathy - Goswami - 2012 - *Journal of Neurochemistry* -

- Wiley Online Library [Internet]. [cité 15 juin 2023]. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1471-4159.2012.07892.x>
40. Ding A, Sanchez E, Nathan CF. Taxol shares the ability of bacterial lipopolysaccharide to induce tyrosine phosphorylation of microtubule-associated protein kinase. *The Journal of Immunology*. 15 nov 1993;151(10):5596-602.
 41. Nassini R, Gees M, Harrison S, De Siena G, Materazzi S, Moretto N, et al. Oxaliplatin elicits mechanical and cold allodynia in rodents via TRPA1 receptor stimulation. *Pain*. juill 2011;152(7):1621-31.
 42. Zhao M, Isami K, Nakamura S, Shirakawa H, Nakagawa T, Kaneko S. Acute cold hypersensitivity characteristically induced by oxaliplatin is caused by the enhanced responsiveness of TRPA1 in mice. *Mol Pain*. 28 juill 2012;8:55.
 43. Clavino B. *Physiologie moléculaire de la douleur*. DOIN EDITEURS. 2019.
 44. Ta LE, Bieber AJ, Carlton SM, Loprinzi CL, Low PA, Windebank AJ. Transient Receptor Potential Vanilloid 1 is essential for cisplatin-induced heat hyperalgesia in mice. *Mol Pain*. 5 mars 2010;6:15.
 45. Chukyo A, Chiba T, Kambe T, Yamamoto K, Kawakami K, Taguchi K, et al. Oxaliplatin-induced changes in expression of transient receptor potential channels in the dorsal root ganglion as a neuropathic mechanism for cold hypersensitivity. *Neuropeptides*. févr 2018;67:95-101.
 46. Liu XJ, Zhang Y, Liu T, Xu ZZ, Park CK, Berta T, et al. Nociceptive neurons regulate innate and adaptive immunity and neuropathic pain through MyD88 adapter. *Cell Res*. nov 2014;24(11):1374-7.
 47. Peters CM, Jimenez-Andrade JM, Jonas BM, Sevcik MA, Koewler NJ, Ghilardi JR, et al. Intravenous paclitaxel administration in the rat induces a peripheral sensory neuropathy characterized by macrophage infiltration and injury to sensory neurons and their supporting cells. *Exp Neurol*. janv 2007;203(1):42-54.
 48. Liu XJ, Zhang Y, Liu T, Xu ZZ, Park CK, Berta T, et al. Nociceptive neurons regulate innate and adaptive immunity and neuropathic pain through MyD88 adapter. *Cell Res*. nov 2014;24(11):1374-7.
 49. A novel method for analyzing mitochondrial movement: inhibition by paclitaxel in a pheochromocytoma cell model - PubMed [Internet]. [cité 15 juin 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18636346/>
 50. Weijl NI, Hopman GD, Wipkink-Bakker A, Lentjes EG, Berger HM, Cleton FJ, et al. Cisplatin combination chemotherapy induces a fall in plasma antioxidants of cancer patients. *Ann Oncol*. déc 1998;9(12):1331-7.
 51. McDonald ES, Windebank AJ. Cisplatin-Induced Apoptosis of DRG Neurons Involves Bax Redistribution and Cytochrome cRelease But Not fas Receptor Signaling. *Neurobiology of Disease*. 1 mars 2002;9(2):220-33.
 52. Canta A, Pozzi E, Carozzi VA. Mitochondrial Dysfunction in Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy (CIPN). *Toxics*. 5 juin 2015;3(2):198-223.
 53. Carozzi VA, Canta A, Chiorazzi A. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: What do we know about mechanisms? *Neurosci Lett*. 2 juin 2015;596:90-107.
 54. Doyle T, Chen Z, Muscoli C, Bryant L, Esposito E, Cuzzocrea S, et al. Targeting the overproduction of peroxynitrite for the prevention and reversal of paclitaxel-induced neuropathic pain. *J Neurosci*. 2 mai 2012;32(18):6149-60.
 55. Duggett NA, Griffiths LA, McKenna OE, de Santis V, Yongsanguanchai N, Mokori EB, et al. Oxidative stress in the development, maintenance and resolution of paclitaxel-induced painful neuropathy. *Neuroscience*. 1 oct 2016;333:13-26.
 56. Areti A, Yerra VG, Naidu V, Kumar A. Oxidative stress and nerve damage: role in chemotherapy induced peripheral neuropathy. *Redox Biol*. 2014;2:289-95.
 57. Griffith KA, Couture DJ, Zhu S, Pandya N, Johantgen ME, Cavaletti G, et al. Evaluation of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy using Current Perception Threshold and Clinical

- Evaluations. *Support Care Cancer*. mai 2014;22(5):1161-9.
58. Evtodienko YV, Teplova VV, Sidash SS, Ichas F, Mazat JP. Microtubule-active drugs suppress the closure of the permeability transition pore in tumour mitochondria. *FEBS Lett*. 9 sept 1996;393(1):86-8.
 59. Mironov SL, Ivannikov MV, Johansson M. [Ca²⁺]_i signaling between mitochondria and endoplasmic reticulum in neurons is regulated by microtubules. From mitochondrial permeability transition pore to Ca²⁺-induced Ca²⁺ release. *J Biol Chem*. 7 janv 2005;280(1):715-21.
 60. Kidd JF, Pilkington MF, Schell MJ, Fogarty KE, Skepper JN, Taylor CW, et al. Paclitaxel Affects Cytosolic Calcium Signals by Opening the Mitochondrial Permeability Transition Pore. *Journal of Biological Chemistry*. févr 2002;277(8):6504-10.
 61. Paclitaxel induces release of cytochrome c from mitochondria isolated from human neuroblastoma cells' - PubMed [Internet]. [cité 15 juin 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11034069/>
 62. Tomaszewski A, Büsselberg D. Cisplatin modulates voltage gated channel currents of dorsal root ganglion neurons of rats. *Neurotoxicology*. janv 2007;28(1):49-58.
 63. Deuis JR, Zimmermann K, Romanovsky AA, Possani LD, Cabot PJ, Lewis RJ, et al. An animal model of oxaliplatin-induced cold allodynia reveals a crucial role for Nav1.6 in peripheral pain pathways. *Pain*. sept 2013;154(9):1749-57.
 64. Cancers du sein - Les maladies du sein [Internet]. [cité 17 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Cancer-du-sein/Les-maladies-du-sein/Cancers-du-sein>
 65. Pérès M. Caractérisation d'une signature sphingolipidique d'immunoéchappement dans le cancer du sein triple négatif. 2018.
 66. Référence Sein (principes de prise en charge) [Internet]. [cité 24 janv 2023]. Disponible sur: <http://oncologik.fr/referentiels/rrc/sein-principes-de-prise-en-charge>
 67. Urbain A. Anticancéreux d'origine naturelle - Enseignement coordonné « cancérologie » - DFASP1. 2021; Faculté de Pharmacie Strasbourg.
 68. Jerusalem G, Fillet G. Les taxanes : un nouvelle classe d'agents cytotoxiques. *Médecine et Hygiène* [Internet]. 1997 [cité 20 nov 2022];55. Disponible sur: <https://orbi.uliege.be/handle/2268/12375>
 69. Résumé des caractéristiques du produit - PACLITAXEL ARROW 6 mg/ml, solution à diluer pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 18 mai 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62334786&typedoc=c=R>
 70. Fiche info - TAXOTERE 160 mg/8 ml, solution à diluer pour perfusion - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 18 mai 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=60509781>
 71. Mahier S. Le taxol et ses nouvelles sources d'approvisionnement.
 72. Chaudhry V, Rowinsky EK, Sartorius SE, Donehower RC, Cornblath DR. Peripheral neuropathy from taxol and cisplatin combination chemotherapy: clinical and electrophysiological studies. *Ann Neurol*. mars 1994;35(3):304-11.
 73. Hershman DL, Weimer LH, Wang A, Kranwinkel G, Brafman L, Fuentes D, et al. Association between patient reported outcomes and quantitative sensory tests for measuring long-term neurotoxicity in breast cancer survivors treated with adjuvant paclitaxel chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat*. févr 2011;125(3):767-74.
 74. Tanabe Y, Hashimoto K, Shimizu C, Hirakawa A, Harano K, Yunokawa M, et al. Paclitaxel-induced peripheral neuropathy in patients receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Int J Clin Oncol*. févr 2013;18(1):132-8.
 75. Résumé des caractéristiques du produit - HALAVEN 0,44 mg/ml, solution injectable - Base de données publique des médicaments [Internet]. Disponible sur:

https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2022/20220602155909/anx_155909_fr.pdf

76. Zhao B, Zhao H, Zhao J. Incidence and clinical parameters associated with eribulin mesylate-induced peripheral neuropathy. *Crit Rev Oncol Hematol.* août 2018;128:110-7.
77. Bohuon C, Monneret C. Fabuleux hasards: histoire de la découverte de médicaments. *EDP SCIENCES.* 2009. 140 p.
78. De Giorgi M. Chimie thérapeutique des traitements anti-cancéreux - Enseignement coordonné « cancérologie » - DFASP1. 2021; Faculté de Pharmacie Strasbourg.
79. InfoCancer - ARCAGY - GINECO - Traitements - Traitements systémiques - Chimiothérapie - Les médicaments - les alkylants - les sels de platine [Internet]. [cité 18 mai 2023]. Disponible sur:
<http://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/chimiotherapie/les-medicaments/les-alkylants-et-les-sels-de-platine/les-sels-de-platine.html/>
80. Manoj Manoj Kumar Mandal. Pervenche de Madagascar. Image non modifiée (Licence CC-BY-SA) [Internet]. 2019. Disponible sur:
<https://identify.plantnet.org/fr/k-world-flora/observations/1005304053>
81. Résumé des caractéristiques du produit - NAVELBINE 10 mg/1 ml, solution injectable en flacon - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 18 mai 2023]. Disponible sur:
<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68184425&typedoc=R>
82. Résumé des caractéristiques du produit - NAVELBINE 20 mg, capsule molle - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 7 août 2023]. Disponible sur:
<https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64503288&typedoc=R>
83. Kautio AL, Haanpää M, Saarto T, Kalso E. Amitriptyline in the treatment of chemotherapy-induced neuropathic symptoms. *J Pain Symptom Manage.* janv 2008;35(1):31-9.
84. Fallon MT, Storey DJ, Krishan A, Weir CJ, Mitchell R, Fleetwood-Walker SM, et al. Cancer treatment-related neuropathic pain: proof of concept study with menthol--a TRPM8 agonist. *Support Care Cancer.* sept 2015;23(9):2769-77.
85. Barton DL, Wos EJ, Qin R, Mattar BI, Green NB, Lanier KS, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of a topical treatment for chemotherapy-induced peripheral neuropathy: NCCTG trial N06CA. *Support Care Cancer.* juin 2011;19(6):833-41.
86. Simpson DM, Robinson-Papp J, Van J, Stoker M, Jacobs H, Snijder RJ, et al. Capsaicin 8% Patch in Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *J Pain.* janv 2017;18(1):42-53.
87. Faucon M. *Traité d'aromathérapie scientifique et médicale : les huiles essentielles. Fondement et aide à la prescription.* 3^e éd. Sang de la Terre; 2019. 988 p.
88. Franchomme P, Pénoël D, Jollois R. *L'aromathérapie exactement : Encyclopédie de l'utilisation thérapeutique des extraits aromatiques.* Roge Jollois; 2001. 490 p.
89. Baudoux D. *Aromathérapie : 100 huiles essentielles.* Dunod. 2017. 544 p.
90. *La Pharmacopée Européenne.* 10^e éd.
91. Nos missions - Médicaments à base de plantes et huiles essentielles - ANSM [Internet]. [cité 30 nov 2022]. Disponible sur:
<https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/notre-perimetre/les-medicaments/p/medicaments-a-base-de-plantes-et-huiles-essentielles>
92. Journal officiel de l'Union européenne. Règlement (CE) No 1223/2009 du Parlement Européen et du Conseil du 30 novembre 2009 relatif aux produits cosmétiques. 2009.
93. Journal officiel de l'Union européenne. Règlement (CE) N°1334/2008 Du Parlement Européen et du Conseil du 16 décembre 2007 relatif aux arômes et à certains ingrédients alimentaires possédant des propriétés aromatisantes qui sont destinés à être utilisés dans et sur les denrées alimentaires et modifiant le règlement (CEE) n° 1601/91 du Conseil, les règlements (CE) n°

- 2232/96 et (CE) no 110/2008 et la directive 2000/13/CE [Internet]. 2008. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2008:354:0034:0050:fr:PDF>
94. Décret n°2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires. 2006-352 mars 20, 2006.
 95. Haan-Archipoff G. Le chimie des huiles essentielles, cours de 5e année. 2021; Faculté de Pharmacie Strasbourg.
 96. Hilpibre-Antonot C. Les huiles essentielles, cours de 5e année. 2021; Faculté de Pharmacie Strasbourg.
 97. Patrick B. Clou de girofle. Image non modifiée (Licence CC-BY-SA) [Internet]. 2020. Disponible sur: [https://identify.plantnet.org/fr/k-world-flora/species/Syzygium%20aromaticum%20\(L.\)%20Merr.%20%26%20L.M.Perry/data](https://identify.plantnet.org/fr/k-world-flora/species/Syzygium%20aromaticum%20(L.)%20Merr.%20%26%20L.M.Perry/data)
 98. Khalilzadeh E, Hazrati R, Saiah GV. Effects of topical and systemic administration of *Eugenia caryophyllata* buds essential oil on corneal anesthesia and analgesia. *Res Pharm Sci.* juill 2016;11(4):293-302.
 99. Park CK, Li HY, Yeon KY, Jung SJ, Choi SY, Lee SJ, et al. Eugenol inhibits sodium currents in dental afferent neurons. *J Dent Res.* oct 2006;85(10):900-4.
 100. Lee SH, Moon JY, Jung SJ, Kang JG, Choi SP, Jang JH. Eugenol inhibits the GABAA current in trigeminal ganglion neurons. *PLoS One.* 2015;10(1):e0117316.
 101. Beltrán-Villalobos KL, Déciga-Campos M, Aguilar-Mariscal H, González-Trujano ME, Martínez-Salazar MF, Ramírez-Cisneros M de LA, et al. Synergistic antinociceptive interaction of *Syzygium aromaticum* or *Rosmarinus officinalis* coadministered with ketorolac in rats. *Biomed Pharmacother.* oct 2017;94:858-64.
 102. Yang BH, Piao ZG, Kim YB, Lee CH, Lee JK, Park K, et al. Activation of Vanilloid Receptor 1 (VR1) by Eugenol. *J Dent Res.* 1 oct 2003;82(10):781-5.
 103. Chung G, Im ST, Kim YH, Jung SJ, Rhyu MR, Oh SB. Activation of transient receptor potential ankyrin 1 by eugenol. *Neuroscience.* 7 mars 2014;261:153-60.
 104. Gertsch J, Leonti M, Raduner S, Racz I, Chen JZ, Xie XQ, et al. Beta-caryophyllene is a dietary cannabinoid. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1 juill 2008;105(26):9099-104.
 105. EMA. European Medicines Agency. 2021 [cité 21 nov 2022]. *Caryophylli floris aetheroleum*. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/caryophylli-floris-aetheroleum>
 106. Jean-Michel Faton. Feuilles de Laurier Noble. Image non modifiée (Licence CC-BY-SA) [Internet]. 2022. Disponible sur: <https://identify.plantnet.org/fr/k-world-flora/species/Laurus%20nobilis%20L./data>
 107. Silva DF, de Almeida MM, Chaves CG, Braz AL, Gomes MA, Pinho-da-Silva L, et al. TRPM8 Channel Activation Induced by Monoterpenoid Rotundifolone Underlies Mesenteric Artery Relaxation. *PLoS One.* 23 nov 2015;10(11):e0143171.
 108. Takaishi M, Fujita F, Uchida K, Yamamoto S, Sawada Shimizu M, Hatai Uotsu C, et al. 1,8-cineole, a TRPM8 agonist, is a novel natural antagonist of human TRPA1. *Mol Pain.* 29 nov 2012;8:86.
 109. Brewster MSJ, Gaudet R. How the TRPA1 receptor transmits painful stimuli: Inner workings revealed by electron cryomicroscopy. *Bioessays.* nov 2015;37(11):1184-92.
 110. Norbert Verneau. Feuilles et fleurs de menthe poivrée. Image non modifiée (Licence CC-BY-SA) [Internet]. 2021. Disponible sur: <https://identify.plantnet.org/fr/k-world-flora/species/Mentha%20%C3%97%20piperita%20L./data>
 111. González-Muñiz R, Bonache MA, Martín-Escura C, Gómez-Monterrey I. Recent Progress in TRPM8 Modulation: An Update. *Int J Mol Sci.* 28 mai 2019;20(11):2618.
 112. Sherkheli A, G G, Ak VE, Jf D, Hatt H. Menthol derivative WS-12 selectively activates transient receptor potential melastatin-8 (TRPM8) ion channels. *Pakistan journal of pharmaceutical sciences.* 1 oct 2008;21:370-8.

113. european-union-list-entry-mentha-x-piperita-l-aetheroleum-revision-1_en.pdf [Internet]. [cité 21 nov 2022]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-list-entry/european-union-list-entry-mentha-x-piperita-l-aetheroleum-revision-1_en.pdf
114. Kevg1958. Feuilles de menthe des champs. Image non modifiée (Licence CC-BY-SA) [Internet]. 2023. Disponible sur: <https://identify.plantnet.org/fr/k-world-flora/species/Mentha%20arvensis%20L./data>
115. Domeckopol. Image libre de droit [Internet]. Disponible sur: <https://pixabay.com/fr/photos/branche-romarin-fleur-%C3%A9pices-bleu-1525050/>
116. Caryophyllène. In: Wikipédia [Internet]. 2023 [cité 24 janv 2023]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Caryophyll%C3%A8ne&oldid=200188590>
117. Andriana Y, Xuan TD, Quy TN, Tran HD, Le QT. Biological Activities and Chemical Constituents of Essential Oils from Piper cubeba Bojer and Piper nigrum L. *Molecules*. 15 mai 2019;24(10):1876.
118. Nikolić M, Stojković D, Glamočlija J, Ćirić A, Marković T, Smiljković M, et al. Could essential oils of green and black pepper be used as food preservatives? *J Food Sci Technol*. oct 2015;52(10):6565-73.
119. Huile Essentielle de Poivre Noir BIO - Compagnie des Sens [Internet]. [cité 15 août 2023]. Disponible sur: <https://www.compagnie-des-sens.com/poivre-noir-huile-essentielle-bio>
120. Huile essentielle de Poivre noir BIO [Internet]. [cité 15 août 2023]. Disponible sur: <https://www.aroma-zone.com/info/fiche-technique/huile-essentielle-poivre-noir-bio-aroma-zone>
121. Segat GC, Manjavachi MN, Matias DO, Passos GF, Freitas CS, Costa R, et al. Antiallodynic effect of β -caryophyllene on paclitaxel-induced peripheral neuropathy in mice. *Neuropharmacology*. 1 oct 2017;125:207-19.
122. Horváth B, Mukhopadhyay P, Kechrid M, Patel V, Tanashian G, Wink DA, et al. β -caryophyllene ameliorates cisplatin-induced nephrotoxicity in a cannabinoid 2 receptor-dependent manner. *Free Radic Biol Med*. 15 avr 2012;52(8):1325-33.
123. Scandiffio R, Geddo F, Cottone E, Querio G, Antoniotti S, Gallo MP, et al. Protective Effects of (E)- β -Caryophyllene (BCP) in Chronic Inflammation. *Nutrients*. 26 oct 2020;12(11):3273.
124. Lameira O, Martins-da-Silva R, Zoghbi M, Oliveira E. Seasonal Variation in the Volatiles of *Copaifera duckei* Dwyer Growing Wild in the State of Pará—Brazil. *Journal of Essential Oil Research - J ESSENT OIL RES*. 1 mars 2009;21:105-7.
125. Santos AO, Ueda-Nakamura T, Dias Filho BP, Veiga Junior VF, Pinto AC, Nakamura CV. Effect of Brazilian copaiba oils on *Leishmania amazonensis*. *J Ethnopharmacol*. 20 nov 2008;120(2):204-8.
126. Cascon V, Gilbert B. Characterization of the chemical composition of oleoresins of *Copaifera guianensis* Desf., *Copaifera duckei* Dwyer and *Copaifera multijuga* Hayne. *Phytochemistry*. déc 2000;55(7):773-8.
127. Dalenogare DP, Ferro PR, De Prá SDT, Rigo FK, de David Antoniazzi CT, de Almeida AS, et al. Antinociceptive activity of *Copaifera officinalis* Jacq. L oil and kaurenoic acid in mice. *Inflammopharmacology*. août 2019;27(4):829-44.
128. Franz Eugen Köhler. Matricaire [Internet]. 1887. Disponible sur: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Matricaria_recutita_-_K%C3%B6hler%E2%80%93s_Medizinal-Pflanzen-091.jpg?uselang=fr#Conditions%20d%E2%80%99utilisation
129. European Medicines Agency. Assessment report on *Matricaria recutita* L., flos and *Matricaria recutita* L., aetheroleum [Internet]. 2015 juill. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-matricaria-recutita-l-flos-matricaria-recutita-l-aetheroleum-first-version_en.pdf
130. Chandrashekhar VM, Halagali KS, Nidavani RB, Shalavadi MH, Biradar BS, Biswas D, et al. Anti-allergic activity of German chamomile (*Matricaria recutita* L.) in mast cell mediated allergy model. *Journal of Ethnopharmacology*. 1 sept 2011;137(1):336-40.

131. Leite G de O, Leite LHI, Sampaio R de S, Araruna MKA, de Menezes IRA, da Costa JGM, et al. (-)- α -Bisabolol attenuates visceral nociception and inflammation in mice. *Fitoterapia*. mars 2011;82(2):208-11.
132. Gerlania de Oliveira L, Cicera Norma F. Attenuation of visceral nociception by α -bisabolol in mice: investigation of mechanisms - PubMed. *Organic Medicinal Chemistry Letters*. 21 mai 2012;2(1):18.
133. Dante B of. Les huiles essentielles à sesquiterpènes [Internet]. [Books of] Dante. 2014 [cité 24 janv 2023]. Disponible sur: <https://booksofdante.wordpress.com/2014/03/24/les-huiles-essentielles-a-sesquiterpenes/>
134. S Alqahtani A, Nasr FA, Noman OM, Farooq M, Alhawassi T, Qamar W, et al. Cytotoxic Evaluation and Anti-Angiogenic Effects of Two Furano-Sesquiterpenoids from *Commiphora myrrh* Resin. *Molecules*. 13 mars 2020;25(6):E1318.
135. Dolara P, Luceri C, Ghelardini C, Monserrat C, Aiolli S, Luceri F, et al. Analgesic effects of myrrh. *Nature*. 4 janv 1996;379(6560):29.
136. M.Hedayat. Fruits d'Ajowan. Image non modifiée (Licence CC-BY-SA) [Internet]. 2023. Disponible sur: [https://identify.plantnet.org/fr/k-world-flora/species/Trachyspermum%20ammi%20\(L.\)%20Sprague/data](https://identify.plantnet.org/fr/k-world-flora/species/Trachyspermum%20ammi%20(L.)%20Sprague/data)
137. Beer AM, Lukanov J, Sagorchev P. Effect of Thymol on the spontaneous contractile activity of the smooth muscles. *Phytomedicine*. 10 janv 2007;14(1):65-9.
138. Xu H, Dellinger M, Jun JC, Clapham DE. Oregano, thyme and clove-derived flavors and skin sensitizers activate specific TRP channels. *Nat Neurosci*. mai 2006;9(5):628-35.
139. Dashti-Rahmatabadi MH, Hejazian SH, Morshedi A, Rafati A. The analgesic effect of *Carum copticum* extract and morphine on phasic pain in mice. *J Ethnopharmacol*. 19 janv 2007;109(2):226-8.
140. Linalyl acetate. In: Wikipedia [Internet]. 2022 [cité 25 janv 2023]. Disponible sur: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Linalyl_acetate&oldid=1124864440
141. Giovanni Vannacci. Lavande Vraie. Image non modifiée (Licence CC-BY-SA) [Internet]. 2022. Disponible sur: <https://identify.plantnet.org/fr/k-world-flora/species/Lavandula%20angustifolia%20Mill./data>
142. Donatello N, Emer A, Salm D, Ludtke D, Bordignon S, Ferreira J, et al. *Lavandula angustifolia* essential oil inhalation reduces mechanical hyperalgesia in a model of inflammatory and neuropathic pain: The involvement of opioid and cannabinoid receptors. *Journal of Neuroimmunology*. 10 janv 2020;340:577145.
143. Katsuyama S, Kuwahata H, Yagi T, Kishikawa Y, Komatsu T, Sakurada T, et al. Intraplantar injection of linalool reduces paclitaxel-induced acute pain in mice. *Biomed Res*. juin 2012;33(3):175-81.
144. Li XJ, Yang YJ, Li YS, Zhang WK, Tang HB. α -Pinene, linalool, and 1-octanol contribute to the topical anti-inflammatory and analgesic activities of frankincense by inhibiting COX-2. *J Ethnopharmacol*. 17 févr 2016;179:22-6.
145. Sanna MD, Les F, Lopez V, Galeotti N. Lavender (*Lavandula angustifolia* Mill.) Essential Oil Alleviates Neuropathic Pain in Mice With Spared Nerve Injury. *Front Pharmacol*. 9 mai 2019;10:472.
146. isobutyl angelate - Kovats Retention Index [Internet]. [cité 25 janv 2023]. Disponible sur: <https://www.pherobase.com/database/kovats/kovats-detail-isobutyl%20angelate.php>
147. Franz Eugen Köhler. Römische Kamille. A blühende Pflanze [Internet]. 1887. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/wiki/Camomille_romaine#/media/Fichier:Chamaemelum_nobile_-_K%C3%B6hler%E2%80%93s_Medizinal-Pflanzen-012.jpg
148. Mir Hady KN, Ali Namvaran AA. Antinociceptive effect of *Matricaria chamomilla* on vincristine-induced peripheral neuropathy in mice. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 8 janv 2012;6(1):24-9.

149. Mehmood MH, Munir S, Khalid UA, Asrar M, Gilani AH. Antidiarrhoeal, antisecretory and antispasmodic activities of *Matricaria chamomilla* are mediated predominantly through K⁺-channels activation. *BMC Complement Altern Med.* 24 mars 2015;15:75.
150. Maschi O, Cero ED, Galli GV, Caruso D, Bosisio E, Dell'Agli M. Inhibition of human cAMP-phosphodiesterase as a mechanism of the spasmolytic effect of *Matricaria recutita* L. *J Agric Food Chem.* 9 juill 2008;56(13):5015-20.
151. Chee Keong Chan. Ylang-Ylang. Image non modifiée (Licence CC-BY-SA) [Internet]. 2020. Disponible sur: [https://identify.plantnet.org/fr/k-world-flora/species/Cananga%20odorata%20\(Lam.\)%20Hook.f.%20%26%20Thomson/data](https://identify.plantnet.org/fr/k-world-flora/species/Cananga%20odorata%20(Lam.)%20Hook.f.%20%26%20Thomson/data)
152. Ylang-ylang (*Cananga odorata* (Lam.) Hook. f. & Thomson) essential oil reduced neuropathic-pain and associated anxiety symptoms in mice - ScienceDirect [Internet]. [cité 5 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378874122004019?via%3Dihub>
153. Varga ZV, Matyas C, Erdelyi K, Cinar R, Nieri D, Chicca A, et al. β -Caryophyllene protects against alcoholic steatohepatitis by attenuating inflammation and metabolic dysregulation in mice. *Br J Pharmacol.* janv 2018;175(2):320-34.
154. Acétate de néryle. In: Wikipédia [Internet]. 2022 [cité 25 janv 2023]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Ac%C3%A9tate_de_n%C3%A9ryle&oldid=194660220
155. Huy Ho. Hélichryse d'Italie. Image non modifiée (Licence CC-BY-SA) [Internet]. 2011. Disponible sur: [https://identify.plantnet.org/fr/k-world-flora/species/Helichrysum%20italicum%20\(Roth\)%20G.Don/data](https://identify.plantnet.org/fr/k-world-flora/species/Helichrysum%20italicum%20(Roth)%20G.Don/data)
156. Chemical composition analysis and in vitro biological activities of ten essential oils in human skin cells - PubMed [Internet]. [cité 22 nov 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29450150/>
157. agni annisa putri. Citronnelle. Image non modifiée (Licence CC-BY-SA) [Internet]. 2021. Disponible sur: [https://identify.plantnet.org/fr/k-world-flora/species/Cymbopogon%20citratum%20\(DC.\)%20Stapf/data](https://identify.plantnet.org/fr/k-world-flora/species/Cymbopogon%20citratum%20(DC.)%20Stapf/data)
158. Abe S, Maruyama N, Hayama K, Ishibashi H, Inoue S, Oshima H, et al. Suppression of tumor necrosis factor-alpha-induced neutrophil adherence responses by essential oils. *Mediators Inflamm.* déc 2003;12(6):323-8.
159. de Santana MT, de Oliveira MGB, Santana MF, De Sousa DP, Santana DG, Camargo EA, et al. Citronellal, a monoterpene present in Java citronella oil, attenuates mechanical nociception response in mice. *Pharm Biol.* sept 2013;51(9):1144-9.
160. Quintans-Júnior LJ, Melo MS, De Sousa DP, Araujo AAS, Onofre ACS, Gelain DP, et al. Antinociceptive effects of citronellal in formalin-, capsaicin-, and glutamate-induced orofacial nociception in rodents and its action on nerve excitability. *J Orofac Pain.* 2010;24(3):305-12.
161. Citronellol and geraniol, components of rose oil, activate peroxisome proliferator-activated receptor α and γ and suppress cyclooxygenase-2 expression - PubMed [Internet]. [cité 19 août 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21597168/>
162. Murbach Teles Andrade BF, Conti BJ, Santiago KB, Fernandes Júnior A, Sforcin JM. *Cymbopogon martinii* essential oil and geraniol at noncytotoxic concentrations exerted immunomodulatory/anti-inflammatory effects in human monocytes. *J Pharm Pharmacol.* oct 2014;66(10):1491-6.
163. Dare Giovana. Eucalyptus citronné. Image non modifiée (Licence CC-BY-SA) [Internet]. 2023. Disponible sur: [https://identify.plantnet.org/fr/k-world-flora/species/Corymbia%20citriodora%20\(Hook.\)%20K.D.Hill%20%26%20L.A.S.Johnson/data](https://identify.plantnet.org/fr/k-world-flora/species/Corymbia%20citriodora%20(Hook.)%20K.D.Hill%20%26%20L.A.S.Johnson/data)

164. Soden K, Vincent K, Craske S, Lucas C, Ashley S. A randomized controlled trial of aromatherapy massage in a hospice setting. *Palliat Med.* mars 2004;18(2):87-92.
165. Wilkinson S, Aldridge J, Salmon I, Cain E, Wilson B. An evaluation of aromatherapy massage in palliative care. *Palliat Med.* sept 1999;13(5):409-17.
166. Shin BC, Lee MS. Effects of aromatherapy acupressure on hemiplegic shoulder pain and motor power in stroke patients: a pilot study. *J Altern Complement Med.* mars 2007;13(2):247-51.
167. Sritoomma N, Moyle W, Cooke M, O'Dwyer S. The effectiveness of Swedish massage with aromatic ginger oil in treating chronic low back pain in older adults: a randomized controlled trial. *Complement Ther Med.* févr 2014;22(1):26-33.
168. Yip YB, Tse SHM. The effectiveness of relaxation acupoint stimulation and acupressure with aromatic lavender essential oil for non-specific low back pain in Hong Kong: a randomised controlled trial. *Complement Ther Med.* mars 2004;12(1):28-37.
169. Jun YS, Kang P, Min SS, Lee JM, Kim HK, Seol GH. Effect of eucalyptus oil inhalation on pain and inflammatory responses after total knee replacement: a randomized clinical trial. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2013;2013:502727.
170. Koivisto AP, Belvisi MG, Gaudet R, Szallasi A. Advances in TRP channel drug discovery: from target validation to clinical studies. *Nat Rev Drug Discov.* 2022;21(1):41-59.
171. Facer P, Casula MA, Smith GD, Benham CD, Chessell IP, Bountra C, et al. Differential expression of the capsaicin receptor TRPV1 and related novel receptors TRPV3, TRPV4 and TRPM8 in normal human tissues and changes in traumatic and diabetic neuropathy. *BMC Neurol.* 23 mai 2007;7:11.
172. Kissin I. Vanilloid-induced conduction analgesia: selective, dose-dependent, long-lasting, with a low level of potential neurotoxicity. *Anesth Analg.* juill 2008;107(1):271-81.
173. Walk D, Wendelschafer-Crabb G, Davey C, Kennedy WR. Concordance between epidermal nerve fiber density and sensory examination in patients with symptoms of idiopathic small fiber neuropathy. *J Neurol Sci.* 15 avr 2007;255(1-2):23-6.
174. Danigo A, Magy L, Demiot C. TRPV1 dans les neuropathies douloureuses - Des modèles animaux aux perspectives thérapeutiques. *Med Sci (Paris).* 1 juin 2013;29(6-7):597-606.
175. Xu H, Blair N, Clapham D. Camphor activates and strongly desensitizes the transient receptor potential vanilloid subtype 1 channel in a vanilloid-independent mechanism. *Journal of Neuroscience.* 28 sept 2005;25(39):8924-37.
176. Ohkawara S, Tanaka-Kagawa T, Furukawa Y, Nishimura T, Jinno H. Activation of the Human Transient Receptor Potential Vanilloid Subtype 1 by Essential Oils. *Biological & Pharmaceutical Bulletin.* 2010;33(8):1434-7.
177. Haro-González JN, Castillo-Herrera GA, Martínez-Velázquez M, Espinosa-Andrews H. Clove Essential Oil (*Syzygium aromaticum* L. Myrtaceae): Extraction, Chemical Composition, Food Applications, and Essential Bioactivity for Human Health. *Molecules.* 22 oct 2021;26(21):6387.
178. Ohta T, Imagawa T, Ito S. Involvement of transient receptor potential vanilloid subtype 1 in analgesic action of methylsalicylate. *Mol Pharmacol.* févr 2009;75(2):307-17.
179. Bavencoffe A. Etude des mécanismes de modulation du canal cationique TRPM8 : implication dans la physiopathologie sensorielle et prostatique. 2009.
180. Gauchan P, Andoh T, Kato A, Kuraishi Y. Involvement of increased expression of transient receptor potential melastatin 8 in oxaliplatin-induced cold allodynia in mice. *Neurosci Lett.* 17 juill 2009;458(2):93-5.
181. Frederick J, Buck ME, Matson DJ, Cortright DN. Increased TRPA1, TRPM8, and TRPV2 expression in dorsal root ganglia by nerve injury. *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 13 juill 2007;358(4):1058-64.
182. Xing H, Chen M, Ling J, Tan W, Gu JG. TRPM8 Mechanism of Cold Allodynia after Chronic Nerve Injury. *J Neurosci.* 12 déc 2007;27(50):13680-90.

183. Proudfoot CJ, Garry EM, Cottrell DF, Rosie R, Anderson H, Robertson DC, et al. Analgesia mediated by the TRPM8 cold receptor in chronic neuropathic pain. *Curr Biol*. 22 août 2006;16(16):1591-605.
184. Colvin LA, Johnson PRE, Mitchell R, Fleetwood-Walker SM, Fallon M. From bench to bedside: a case of rapid reversal of bortezomib-induced neuropathic pain by the TRPM8 activator, menthol. *J Clin Oncol*. 20 sept 2008;26(27):4519-20.
185. Xu L, Han Y, Chen X, Aierken A, Wen H, Zheng W, et al. Molecular mechanisms underlying menthol binding and activation of TRPM8 ion channel. *Nat Commun*. 29 juill 2020;11(1):3790.
186. Storey DJ, Colvin LA, Mackean MJ, Mitchell R, Fleetwood-Walker SM, Fallon MT. Reversal of dose-limiting carboplatin-induced peripheral neuropathy with TRPM8 activator, menthol, enables further effective chemotherapy delivery. *J Pain Symptom Manage*. juin 2010;39(6):e2-4.
187. Xiao S, Yu H, Xie Y, Guo Y, Fan J, Yao W. Evaluation of the analgesic potential and safety of *Cinnamomum camphora* chvar. Borneol essential oil. *Bioengineered*. 12(2):9860-71.
188. Souza Monteiro de Araujo D, Nassini R, Geppetti P, De Logu F. TRPA1 as a therapeutic target for nociceptive pain. *Expert Opin Ther Targets*. 1 oct 2020;24(10):997-1008.
189. Nilius B, Voets T. The puzzle of TRPV4 channelopathies. *EMBO Rep*. févr 2013;14(2):152-63.
190. Alessandri-Haber N, Dina OA, Yeh JJ, Parada CA, Reichling DB, Levine JD. Transient receptor potential vanilloid 4 is essential in chemotherapy-induced neuropathic pain in the rat. *J Neurosci*. 5 mai 2004;24(18):4444-52.
191. Gerlania de O. Leite, Laura H.I. Leite a, Renata de S. Sampaio. α -Bisabolol attenuates visceral nociception and inflammation in mice. *Fitoterapia*. 2011;82:208-11.
192. Moisset X, Pagé MG, Pereira B, Choinière M. Pharmacological treatments of neuropathic pain: real-life comparisons using propensity score matching. *Pain*. 1 mai 2022;163(5):964-74.
193. Soliman N, Haroutounian S, Hohmann AG, Krane E, Liao J, Macleod M, et al. Systematic review and meta-analysis of cannabinoids, cannabis-based medicines, and endocannabinoid system modulators tested for antinociceptive effects in animal models of injury-related or pathological persistent pain. *Pain*. 1 juill 2021;162(Suppl 1):S26-44.
194. Ibrahim MM, Porreca F, Lai J, Albrecht PJ, Rice FL, Khodorova A, et al. CB2 cannabinoid receptor activation produces antinociception by stimulating peripheral release of endogenous opioids. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 22 févr 2005;102(8):3093-8.
195. Kiguchi N, Maeda T, Kobayashi Y, Kishioka S. Up-regulation of tumor necrosis factor- α in spinal cord contributes to vincristine-induced mechanical allodynia in mice. *Neurosci Lett*. 14 nov 2008;445(2):140-3.
196. Whitehead KJ, Smith CGS, Delaney SA, Curnow SJ, Salmon M, Hughes JP, et al. Dynamic regulation of spinal pro-inflammatory cytokine release in the rat in vivo following peripheral nerve injury. *Brain Behav Immun*. mai 2010;24(4):569-76.
197. Costigan M, Moss A, Latremoliere A, Johnston C, Verma-Gandhu M, Herbert TA, et al. T-Cell Infiltration and Signaling in the Adult Dorsal Spinal Cord Is a Major Contributor to Neuropathic Pain-Like Hypersensitivity. *J Neurosci*. 18 nov 2009;29(46):14415-22.
198. Kiguchi N, Maeda T, Kobayashi Y, Kondo T, Ozaki M, Kishioka S. The critical role of invading peripheral macrophage-derived interleukin-6 in vincristine-induced mechanical allodynia in mice. *Eur J Pharmacol*. 11 sept 2008;592(1-3):87-92.
199. Carroll WA, Donnelly-Roberts D, Jarvis MF. Selective P2X7 receptor antagonists for chronic inflammation and pain. *Purinergic Signal*. mars 2009;5(1):63-73.
200. Ledebøer A, Jekich BM, Sloane EM, Mahoney JH, Langer SJ, Milligan ED, et al. Intrathecal interleukin-10 gene therapy attenuates paclitaxel-induced mechanical allodynia and proinflammatory cytokine expression in dorsal root ganglia in rats. *Brain Behav Immun*. juill 2007;21(5):686-98.
201. Ghasemzadeh MR, Amin B, Mehri S, Mirnajafi-Zadeh SJ, Hosseinzadeh H. Effect of alcoholic extract of aerial parts of *Rosmarinus officinalis* L. on pain, inflammation and apoptosis

- induced by chronic constriction injury (CCI) model of neuropathic pain in rats. *J Ethnopharmacol.* 24 déc 2016;194:117-30.
202. Fotio Y, Aboufares El Alaoui A, Borruto AM, Acciarini S, Giordano A, Ciccocioppo R. Efficacy of a Combination of N-Palmitoylethanolamide, Beta-Caryophyllene, Carnosic Acid, and Myrrh Extract on Chronic Neuropathic Pain: A Preclinical Study. *Front Pharmacol.* 2019;10:711.
 203. Rivaz M, Rahpeima M, Khademian Z, Dabbaghmanesh MH. The effects of aromatherapy massage with lavender essential oil on neuropathic pain and quality of life in diabetic patients: A randomized clinical trial. *Complement Ther Clin Pract.* août 2021;44:101430.
 204. Li L. The effect of Neuragen PN on neuropathic pain: A randomized, double blind, placebo controlled clinical trial. *BMC Complement Altern Med.* 20 mai 2010;10:22.
 205. Noh GO, Park KS. Effects of aroma self-foot reflexology on peripheral neuropathy, peripheral skin temperature, anxiety, and depression in gynaecologic cancer patients undergoing chemotherapy: A randomised controlled trial. *Eur J Oncol Nurs.* oct 2019;42:82-9.
 206. Gok Metin Z, Arikan Donmez A, Izgu N, Ozdemir L, Arslan IE. Aromatherapy Massage for Neuropathic Pain and Quality of Life in Diabetic Patients. *J Nurs Scholarsh.* juill 2017;49(4):379-88.
 207. Izgu N, Ozdemir L, Bugdayci Basal F. Effect of Aromatherapy Massage on Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathic Pain and Fatigue in Patients Receiving Oxaliplatin: An Open Label Quasi-Randomized Controlled Pilot Study. *Cancer Nurs.* avr 2019;42(2):139-47.
 208. Castellano-Tejedor C. Non-Pharmacological Interventions for the Management of Chronic Health Conditions and Non-Communicable Diseases. *Int J Environ Res Public Health.* 13 juill 2022;19(14):8536.
 209. Plateforme CEPS : classification inm [Internet]. [cité 3 sept 2023]. Disponible sur: <https://plateformeceps.www.univ-montp3.fr/fr/nos-services/classificationinm>
 210. Article L5111-1 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 30 mai 2023]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000045404922
 211. RÈGLEMENT (UE) No 536/2014 DU PARLEMENT EUROPÉEN ET DU CONSEIL [Internet]. [cité 30 mai 2023]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R0536>
 212. Ninot G, Boulze-Launay I, Bourrel G, Gerazime A, Guerdoux-Ninot E, Lognos B, et al. De la définition des Interventions Non Médicamenteuses (INM) à leur ontologie. *Hegel.* 2018;1(1):21-7.
 213. Traditional, Complementary and Integrative Medicine [Internet]. [cité 1 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/health-topics/traditional-complementary-and-integrative-medicine>
 214. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 3 sept 2023]. Développement de la prescription de thérapeutiques non médicamenteuses validées. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_1059795/fr/developpement-de-la-prescription-de-therapeutiques-non-medicamenteuses-validees
 215. ANSM [Internet]. [cité 30 mai 2023]. Nos missions - Encadrer les essais cliniques. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/qui-sommes-nous/nos-missions/faciliter-laces-a-linnovation-therapeutique/p/encadrer-les-essais-cliniques>
 216. Santé.fr [Internet]. 2020 [cité 30 mai 2023]. Les intervenants dans un essai clinique. Une multiplicité d'acteurs au service de la recherche. Disponible sur: <https://www.sante.fr/les-intervenants-dans-un-essai-clinique-une-multiplicite-dacteurs-au-service-de-la-recherche>
 217. Essais clinique de médicaments relevant du règlement européen n°536/2014 (REC), Partie II : Demande d'autorisation d'essai clinique, début de l'essai et conversion des essais de la directive 2011/20/CE vers le rec [Internet]. ANSM; Disponible sur:

file:///home/chronos/u-b22b901f05f7bc812214c7527bfea029ce93586f/MyFiles/Downloads/20220318-aap-partie-ii-demande-aec-debut-aec-doc035-v01-1-2%20(1).pdf

218. Deen A, Visvanathan R, Wickramarachchi D, Marikkar N, Nammi S, Jayawardana BC, et al. Chemical composition and health benefits of coconut oil: an overview. *J Sci Food Agric. avr 2021*;101(6):2182-93.
219. Sophie A. Comment et jusqu' où pénètrent les huiles végétales dans la peau ? [Internet]. *Sauvons Notre Peau*. 2016 [cité 14 juin 2023]. Disponible sur: <https://sauvonsnotrepeau.fr/huiles-vegetales-seches-ou-grasses-comment-penetrent-elles-dans-la-peau/>
220. Tsai SC, Liang YH, Chiang JH, Liu FC, Lin WH, Chang SJ, et al. Anti-inflammatory effects of *Calophyllum inophyllum* L. in RAW264.7 cells. *Oncol Rep. sept 2012*;28(3):1096-102.
221. Salem ML. Immunomodulatory and therapeutic properties of the *Nigella sativa* L. seed. *Int Immunopharmacol. déc 2005*;5(13-14):1749-70.
222. Kanter M, Coskun O, Uysal H. The antioxidative and antihistaminic effect of *Nigella sativa* and its major constituent, thymoquinone on ethanol-induced gastric mucosal damage. *Arch Toxicol. avr 2006*;80(4):217-24.
223. Eid AM, Elmarzugi NA, Abu Ayyash LM, Sawafta MN, Daana HI. A Review on the Cosmeceutical and External Applications of *Nigella sativa*. *J Trop Med. 2017*;2017:7092514.
224. Nguyen VL, Truong CT, Nguyen BCQ, Vo TNV, Dao TT, Nguyen VD, et al. Anti-inflammatory and wound healing activities of calophyllolide isolated from *Calophyllum inophyllum* Linn. *PLoS One. 2017*;12(10):e0185674.
225. Sharma K, Mittal A, Chauhan N. Aloe Vera as Penetration Enhancer. *International Journal of Drug Development and Research. 1 mars 2015*;7:31-43.
226. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain. mars 2005*;114(1-2):29-36.
227. Quality of Life of Cancer Patients - EORTC - Quality of Life : EORTC – Quality of Life [Internet]. [cité 10 sept 2023]. Disponible sur: <https://qol.eortc.org/questionnaire/eortc-qlq-c30/>, <https://qol.eortc.org/questionnaire/eortc-qlq-c30/>
228. Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy - EORTC - Quality of Life : EORTC – Quality of Life [Internet]. [cité 10 sept 2023]. Disponible sur: <https://qol.eortc.org/questionnaire/qlq-cipn20/>, <https://qol.eortc.org/questionnaire/qlq-cipn20/>

USAGE DE L'AROMATHÉRAPIE DANS LES NEUROPATHIES CHIMIO-INDUITES DANS LE CANCER DU SEIN

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme en France. On estime à environ 61 000 nouveaux cas de cancer du sein chez la femme en 2023 selon l'Institut National du Cancer. Bien que cette incidence soit en augmentation de 1,1% en moyenne chaque année, le nombre de décès par an en France diminue. Cela s'explique d'une part par le dépistage organisé qui permet une prise en charge précoce de la maladie, mais aussi par une dynamique de la recherche clinique qui a permis de développer de nouveaux traitements au fil des années. Cependant, bien que plusieurs traitements puissent être proposés aux patientes atteintes du cancer du sein, nombreuses sont les patientes qui seront traitées par des chimiothérapies en vue de réduire la tumeur avant une chirurgie, de diminuer le risque de récurrence ou de traiter un cancer métastatique. Les chimiothérapies utilisées sont hélas pourvoyeuses d'effets indésirables tels que les neuropathies. (au moins 1 personne sur 10)

Ces neuropathies impactent lourdement la qualité de vie des patientes du fait de leur caractère chronique et peuvent amener à une réduction de la dose du traitement, voire à un arrêt complet de celui-ci, ce qui représente une perte de chance de guérison. Actuellement, l'efficacité des traitements médicamenteux pour atténuer les neuropathies semble limitée.

En parallèle, il est observé un intérêt grandissant de la part des patients et des professionnels de santé pour des thérapies non médicamenteuses utilisées en complément des traitements médicamenteux. L'aromathérapie fait partie de ces thérapies dites complémentaires. Sous forme d'extraits aromatiques divers, elle est utilisée depuis plusieurs siècles à travers le monde : la connaissance scientifique de l'aromathérapie s'est renforcée au XXI^e siècle avec un essor important de publications scientifiques montrant la pertinence de cette thérapie sur divers symptômes comme l'anxiété, l'insomnie ou encore les douleurs.

Cette thèse a donc pour but d'étudier l'intérêt de l'aromathérapie dans la gestion des neuropathies chimio-induites chez des patientes atteintes d'un cancer du sein. En se basant sur les études scientifiques utilisant des huiles essentielles, l'expérience de spécialistes en aromathérapie, et les recommandations des instances nationales et européennes concernant l'usage de l'aromathérapie, un mélange à base d'huiles essentielles, d'huile végétale de calophylle et de gel d'aloé vera a été élaboré pour ces patientes. L'effet de ce mélange sur la sévérité des neuropathies et sur la qualité de vie des patientes sera évalué dans le cadre d'une étude clinique de pré-test menée au sein de l'ICANS à Strasbourg. Un résultat positif permettra non seulement d'élargir le protocole sur une plus grande population, mais surtout de soulager un plus grand nombre de femmes souffrant de neuropathies chimio-induites dans le cancer du sein.