



Université de Strasbourg  
**FACULTÉ DE PHARMACIE**

N° d'ordre: \_\_\_\_\_

## **MÉMOIRE DE DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

### **INTERET DE L'AROMATHERAPIE EN COMPLEMENT DE LA PRISE EN CHARGE CLASSIQUE DE LA DEPRESSION A L'OFFICINE**

Présenté par Killian Tarquinio

Soutenu le 29 mai 2024 devant le jury constitué de

Catherine Vonthron-Sénécheau, Présidente

Sergio Ortiz-Aguirre, Directeur de thèse

Lauriane Bousiges et Céline Hilpiper, Autres membres du jury

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





**Doyen**

**Directeurs adjoints**

**Directeur adjoint étudiant**

Esther KELLENBERGER

Julien GODET

Béatrice HEURTAULT

Emilie SICK

Léo FERREIRA-MOURIAUX

**LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT**

**Professeurs :**

Philippe	BOUCHER	Physiologie
Nathalie	BOLLANGER	Parasitologie
Line	BOUREL	Chimie thérapeutique
Pascal	DIDIER	Biophotonique
Said	ENNAHAR	Chimie analytique
Valérie	GÉOFFROY	Microbiologie
Philippe	GÉORGEL	Bactériologie, Virologie
Jean-Pierre	GIES	Pharmacologie moléculaire
Béatrice	HEURTAULT	Pharmacie galénique
Esther	KELLENBERGER	Bio-informatique
Maxime	LEHMANN	Biologie cellulaire
Eric	MARCHIONI	Chimie analytique
Francis	MEGERLIN	Droit et économie pharm.
Yves	MELY	Physique et Biophysique
Jean-Yves	PABST	Droit Economie pharm.
Françoise	PONS	Toxicologie
Valérie	SCHNÜ-HERTH	Pharmacologie
Florence	TOTI	Pharmacologie
Thierry	VANDAMME	Biogalénique
Catherine	VONTHRON	Pharmacognosie
Pascal	WEHRLÉ	Pharmacie galénique

**Professeurs-praticiens hospitaliers**

Julien	GODET	Biostatistiques – science des données
Jean-Marc	LESSINGER	Biochimie
Bruno	MICHEL	Pharm, clinique santé publique
Rauline	SOUJAS-SPRAUEL	immunologie
Geneviève	UBEAUD-SÉQUIER	Pharmacocinétique

**Enseignants contractuels**

Alexandra	CHAMPERT	Pharmacie d'officine
Matthieu	FOHRER	Pharmacie d'officine
Philippe	GALAIS	Droit et économie pharm.
Philippe	NANDE	ingénierie pharmaceutique
Caroline	WILLER - WEHRLÉ	Pharmacie d'officine

**Maîtres de Conférences :**

Nicolas	ANTON	Pharmacie biogalénique
Fareeha	BATOOL	Biochimie
Martine	BERGAENTZLÉ	Chimie analytique
Elisa	BOMBARDA	Biophysique
Auréli	BOURDEROUX	Pharmacochimie
Emmanuel	BOUTANT	Virologie et Microbiologie
Véronique	BROBAN	Physiologie et physiopath.
Anne	CASSET	Toxicologie
Thierry	CHATAIGNEAU	Pharmacologie
Manuela	CHIFFER	Pharmacie biogalénique
Guillaume	CONZATTI	Pharmacie galénique
Marcella	DE GIORGI	Pharmacochimie
Serge	DUMONT	Biologie cellulaire
Isabelle	HAAN-ARCHIPOFF	Plantes médicinales
Célien	JACQUEMARD	Chémoinformatique
Julie	KARPENKO	Pharmacochimie
Sonia	LOBDEL	Chimie analytique
Clarisse	MAECHLING	Chimie physique
Rachel	MATZ-WESTPHAL	Pharmacologie
Cherifa	MEHADJI	Chimie
Nathalie	NIEDERHOFFER	Pharmacologie
Sergio	ORTIZ AGUIRRE	Pharmacognosie
Sylvia	PERROTEY	Parasitologie
Romain	PETSCH	Chimie en flux
Frédéric	PRZYBILLA	Biostatistiques
Patrice	RASSAM	Microbiologie
Eléonore	REAL	Biochimie
Andreas	REISCH	Biophysique
Ludvine	RIFFAULT-VALOIS	Analyse du médicament
Carole	RONZANI	Toxicologie
Emilie	SICK	Pharmacologie
Yanuba	SOUAIBOU	Pharmacognosie
Maria-Victoria	SPANEGDA	Chimie thérapeutique
Jérôme	FERRAND	Physiopathologie
Naouara	TOUNSI	Chimie physique
Auréli	URBAN	Pharmacognosie
Bruno	VAN OVERLOO	Physiologie
Maria	ZENOU	Chimio génomique

**Maîtres de conférences - praticiens hospitaliers**

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

**Assistant hospitalier universitaire**

Damien	REITA	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

Merci, à mes parents et ma sœur pour m'avoir soutenu dans la reprise de mes études, ainsi que mes amis, Julien, Jonathan, Alexandre, Aurore, Manon, Myriam, Aucéane, Anaïs, Lucas et Clément,

Merci à Sergio Ortiz-Aguirre, mon maître de thèse, et Gisèle Archipoff, pour leur patience, gentillesse et pour m'avoir orienté dans ce travail.

Merci à Mesdames Rosella Spina et Dominique Mattar, Professeures en botanique à la faculté de Pharmacie de Nancy pour m'avoir fait découvrir le monde de la phytothérapie.

Et enfin, et surtout, merci à toute l'équipe de la Pharmacie de Holtzheim, qui a eu la patience (et la chance) de me former durant plusieurs années et qui contribue encore aujourd'hui à mon développement personnel et professionnel.

# Table des matières

Remerciements.....	5
Table des matières.....	6
Liste des abréviations.....	8
Liste des figures et tableaux.....	9
I. Introduction.....	12
II. Le syndrome dépressif.....	13
1. Epidémiologie.....	13
2. Diagnostic.....	13
a. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition.....	13
b. Composite International Diagnostic Interview.....	14
c. Mental Health Index-5.....	15
3. Physiopathologie.....	15
4. Prise en charge.....	17
a. Médicamenteuse.....	17
b. Non médicamenteuse.....	20
III. Synthèse des HE par les plantes.....	20
IV. Procédés d'extraction des HE.....	21
V. L'intérêt des HE dans le syndrome dépressif.....	23
1. HE de Lavande officinale ( <i>Lavandula angustifolia</i> Mill.).....	23
a. Origine géographique.....	23
b. Partie de la plante utilisée.....	24
c. Chémotype.....	24
d. Indications et posologies.....	25
e. Revue de la littérature.....	25
f. Effets indésirables et contre-indications.....	31
2. HE de Calambac.....	31
a. Origine géographique.....	31
b. Partie de la plante utilisée.....	31
c. Chémotype.....	32

d.	Indications .....	33
e.	Revue de la littérature .....	34
3.	HE de YY ( <i>Cananga odorata</i> Hook.F.&Thomson) .....	37
a.	Origine géographique .....	37
b.	Partie de la plante utilisée .....	38
c.	Chémotype .....	38
d.	Indications .....	39
e.	Revue de la littérature .....	39
4.	HE de Néroli ( <i>Citrus aurantium</i> L.) .....	46
a.	Origine géographique .....	46
b.	Partie de la plante utilisée .....	47
c.	Chémotype .....	47
d.	Indications .....	50
e.	Revue de la littérature .....	50
5.	Comparaison des HE et récapitulatif .....	57
VI.	Intérêt des HE dans le syndrome dépressif et place dans le conseil officinal .....	59
VII.	Conclusion .....	60
VIII.	Bibliographie .....	61

## Liste des abréviations

**5-HT** : Sérotonine

**CA** : *Citrus aurantium* L.

**CIDI** : Composite International Diagnostic Interview

**CIDI-SF** : Composite International Diagnostic Interview – Short Form

**DA** : Dopamine

**DSM-5** : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition

**EMA** : European Medicines Agency

**GABA** : Acide  $\gamma$ -aminobutyrique

**HE** : Huile essentielle

**IMAO** : Inhibiteurs de la monoamine oxydase

**ISRS** : Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine

**ISRSN** : Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine et la noradrénaline

**LA** : *Lavandula angustifolia* Mill.

**MHI-5** : Mental Health Index-5

**NA** : Noradrénaline

**NET** : Norepinephrine Transporter

**NMDA** : N-méthyl-D-aspartate

**SERT** : Serotonin Transporter

**STAI** : Spielberger State-Trait Anxiety Inventory

**YY** : Ylang-ylang



## Liste des figures et tableaux

Figure 1 Questions contenues dans le MHD-5. ....	15
Figure 2 Structure moléculaire des trois principaux neuromédiateurs impliqués dans la dépression. ...	16
Figure 3 Régions cérébrales et neurotransmetteurs associé à la dépression chez l'Homme. ....	16
Figure 4 Quelques antidépresseurs de première génération.....	18
Figure 5 Quelques antidépresseurs de seconde génération. ....	19
Figure 6 Méthode d'extraction des HE.....	21
Figure 7 Sommités fleuries de LA. ....	24
Figure 8 Principaux constituants dans l'HE de LA. ....	24
Figure 9 Affinité de liaison du citalopram marqué et flumazénil marqué après mise en contact d'HE de LA (LEO) sur les SERT et le GABA <sub>A</sub> en solution avec une culture de cortex cérébral de rat.....	26
Figure 10 Affinité de liaison d'un ligand NMDA en fonction de la concentration en HE de LA, linalol et acétate de linalyle en solution avec une culture de cortex cérébral de rat. ....	26
Figure 11 Nombre de billes enfouies par les souris en fonction d'une exposition à de l'acétate d'amyle à 5%, de l'eau distillée ou de l'HE de LA. ....	27
Figure 12 Evolution de l'anxiété (A gauche) et de la dépression (à droite) de patients recevant soit du Silexan <sup>®</sup> , soit un placebo. ....	30
Figure 13 Un arbre du genre <i>Aquilaria</i> avec la présence de Calambac.....	31
Figure 14 Méthode d'induction de Calambac, d'extraction de l'HE et composants majoritaires retrouvés dans différentes espèces d' <i>Aquilaria</i> . ....	32
Figure 15 Gualol .....	33
Figure 16 2-(2-phenylethyl)chromone .....	33
Figure 17 Agarotétrol.....	33
Figure 18 Acide palmitique.....	33
Figure 19 Rôle des sesquiterpènes et molécules aromatiques volatiles dans l'HE de Calambac.....	34
Figure 20 Effet d'une injection intrapéritonéale d'HE de Calambac sur l'activité locomotrice de la souris en comparaison à du diazépam. ....	35
Figure 21 Effet d'une injection intrapéritonéale d'HE de Calambac sur l'activité locomotrice de la souris en comparaison à du diazépam et du pentobarbital. ....	36
Figure 22 Fleurs de l'YY. ....	37
Figure 23 Principaux constituants présents dans la fraction oxygénée de l'HE de YY.....	38
Figure 24 Principaux constituants présents dans la fraction hydrogénée de l'HE de YY. ....	39
Figure 25 Analyse de l'anxiété des souris en fonction de la concentration en HE de YY (YYO) lors d'une inhalation chez des souris préalablement exposées à du m-CPP et soumises au test du labyrinthe. ....	40

Figure 26 Effet sur la quantité de 5-HT et son métabolite chez des souris préalablement rendues anxieuses via m-CPP après inhalation d'HE de YY (YYO) en comparaison à l'administration de Diazépam (DZP) ou de Tween-80. ....	41
Figure 27 Taux de corticostérone sanguin (ng/mL) chez des souris témoin après injection d'une solution saline (NS) vs des souris anxieuses exposées à une inhalation d'HE de YY ou non. ....	41
Figure 28 Benzoate de benzyle. ....	42
Figure 29 Effet anxiolytique du benzoate de benzyle, l'alcool de benzyle et le linalol chez des souris. ....	43
Figure 30 Valeurs moyennes et écart type (SEM) des paramètres biologiques et d'auto-évaluation de volontaires sains soumis à une inhalation d'un placebo ou à d'HE de YY durant 20 minutes. ....	44
Figure 31 Taux de cortisol et alpha-amylase salivaire chez un groupe exposé à l'HE de YY (COE) et un groupe placebo. ....	45
Figure 32 Variation du STAI-state et STAI-trait chez des patients exposés à une inhalation d'HE de YY ou à un placebo. ....	46
Figure 33 <i>Citrus aurantium</i> L. ....	47
Figure 34 Composés monoterpéniques et sesquiterpéniques majeurs dans l'HE de Néroli provenant de Tunisie. ....	48
Figure 35 Composition des différents échantillons d'HE de Néroli provenant d'Egypte en fonction de la période et du type d'extraction. ....	49
Figure 36 Distance totale des gerbilles placées dans une boîte fermée durant 30 minutes après inhalation d'HE de Néroli ou injection intrapéritonéale de Xanax <sup>®</sup> ....	51
Figure 37 Temps de nage des gerbilles soumises au test de nage forcée durant 30 minutes après inhalation d'HE de Néroli ou injection intrapéritonéale de Xanax <sup>®</sup> ....	51
Figure 38 Temps relatif dans les bras ouverts (OAT) lors du test du labyrinthe chez différents groupes de souris (n=6) après injection intrapéritonéale d'HE de Néroli (0,5% , 2,5% , 5%) en comparaison à une injection de diazépam. ....	52
Figure 39 Nombre d'entrées relatives dans les bras ouverts (OAE) lors du test du labyrinthe chez différents groupes de souris (n=6) après injection intrapéritonéale d'HE de Néroli (0,5% ; 2,5% ; 5%), en comparaison à une injection de diazépam. ....	53
Figure 40 Effet de l'HE de Néroli sur les symptômes de la ménopause, le désir sexuel et le stress (n=63). ....	54
Figure 41 Comparaison du score STAI avant et après une coloscopie, de la douleur et du temps moyen d'intervention chez un groupe contrôle (n=13) et un groupe ayant inhalé de l'HE de Néroli (n=14). ...	55
Figure 42 Paramètres biologiques mesurés chez le groupe contrôle et le groupe Néroli avant et après la coloscopie. ....	56

Figure 43 Récapitulatif des cibles thérapeutiques liées au linalol reconnues dans la littérature scientifique chez la souris et le rat.....	58
Tableau 1 Liste des médicaments tricycliques/IMAO commercialisés en France .....	18
Tableau 2 Liste des ISRS/ISRSN commercialisés en France .....	19
Tableau 3 Composés chimiques détectés par chromatographie gazeuse .....	24
Tableau 4 Principaux composés monoterpéniques et sesquiterpéniques.....	48

## I. Introduction

La dépression est une pathologie mentale courante. Probablement sous-diagnostiquée, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) estime que près de 4% de la population mondiale est atteinte à des degrés divers. Présente dans toutes les sociétés, la dépression est la cause de plus de 700 000 suicides chaque année dans le monde. <sup>1,2</sup> Communément admise comme un déficit en neurotransmetteurs monoaminergiques dans plusieurs zones spécifiques du cerveau, elle induit une diminution des capacités motivationnelles, un repli social et affectif, une humeur altérée ou encore une résistance plus faible aux comportements addictifs. <sup>3</sup> Ainsi, de nombreux questionnaires à visée diagnostique existent pour aider le professionnel de santé à détecter un syndrome dépressif chez le malade et de nombreux traitements médicamenteux sont développés depuis les années 1950. <sup>4-6</sup> Cependant, ils ne sont pas dénués d'effets indésirables, n'agissent qu'après plusieurs semaines et leur effet réel ne peut s'observer qu'en complément de mesures non médicamenteuses telles qu'une psychothérapie avec un professionnel de santé.

L'utilisation de méthodes complémentaires pour aider le patient est donc un réel enjeu. Le pharmacien d'officine, par son rôle de professionnel de santé de première proximité, délivre les traitements médicamenteux du patient dépressif. Il a donc une affinité particulière avec lui et peut être une oreille attentive qui donne des conseils supplémentaires. Parmi ceux-ci, l'aromathérapie, caractérisée par l'utilisation d'huiles essentielles (HE), a montré son intérêt dans l'amélioration des symptômes dépressifs. Ils peuvent être un complément intéressant pour aider le patient à surmonter cette épreuve.

Dans ce mémoire, nous verrons tout d'abord les caractéristiques de la dépression en étudiant son épidémiologie, sa physiopathologie, les méthodes diagnostiques et les traitements disponibles. Ensuite, nous nous intéresserons aux méthodes d'extraction des HE et leurs impacts sur le chémotype. Enfin, nous verrons quatre HE potentiellement intéressantes dans le traitement du syndrome dépressif en complément d'une prise en charge classique. Le rôle du pharmacien d'officine y sera aussi abordé.

## II. Le syndrome dépressif

### 1. Epidémiologie

La dépression est une pathologie largement répandue. En 2023, selon l'OMS, 3,8% de la population mondiale en souffre, soit environ 280 millions de malades. Chez les adultes, la prévalence est plus importante avec 5% de personnes atteintes. Une femme aura 1,7 fois plus de chance qu'un homme de souffrir d'un épisode dépressif sévère au cours de sa vie. Chaque année, 700 000 personnes se suicident dans le monde à cause d'un syndrome dépressif. <sup>1</sup>

En France, selon une étude de 2021 de Santé publique France, menée sur 24 514 sujets âgés de 18 à 65 ans interrogés par sondage téléphonique et en ligne, environ 12% des sujets ont estimé avoir subi un épisode dépressif majeur au cours de l'année. Une augmentation de la prévalence a notamment été observée par rapport aux années précédentes, particulièrement chez les jeunes adultes. La crise sanitaire liée au COVID semble aussi avoir entraîné une augmentation des épisodes dépressifs chez les personnes interrogées. <sup>2</sup>

### 2. Diagnostic

La dépression est selon l'OMS définie par « la présence d'une humeur dépressive ou d'une perte durable de la capacité à éprouver du plaisir ou de l'intérêt. » <sup>1</sup> Considérée comme une pathologie réelle et handicapante, elle se caractérise par un trouble de l'humeur persistant plus de deux semaines, d'une tristesse, d'un manque d'expression faciale, d'une perte d'attrait pour les activités du quotidien ou encore un isolement prononcé vis-à-vis de la société. Plusieurs types de dépression existent et les causes sont variées (traumatisme, deuil, symptômes prémenstruels, trouble anxieux, maladie psychiatrique...), ou au contraire chronique sans réelle cause définie. En France, le syndrome dépressif chronique est considéré par l'assurance maladie comme une affection longue durée. <sup>7</sup>

Plusieurs outils diagnostique existent dans différentes échelles.

#### a. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition

Le Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition <sup>8</sup> (DSM-5) donne une liste de critères à remplir pour pouvoir caractériser la dépression. Le patient doit posséder une humeur dépressive durant au minimum deux semaines et présenter au moins cinq des critères suivants dont deux obligatoires (en gras) :

- **Diminution de l'intérêt ou du plaisir pour les activités du quotidien**
- **Humeur dépressive durant une grande partie de la journée**

- Insomnie
- Fatigue
- Difficultés à se concentrer et à réfléchir
- Pensées suicidaires, planification ou tentative de suicide
- Modification de masse corporelle (supérieure à 5%), modification de l'appétit
- Agitation, ralentissement psychomoteur observé par une personne tierce
- Dévalorisation persistante, sentiment de culpabilité excessif

Ces critères sont définis par un questionnaire fermé posé par le médecin lors de la consultation. Pour confirmer le diagnostic de dépression, le thérapeute doit en complément du DSM-5 exclure toute cause organique (carence vitaminique, électrolytique, modification du bilan hématologique). Un trouble psychiatrique, une démence ou une prise de substances addictives sont aussi recherchés. <sup>8</sup>

Le DSM-5 distingue trois niveaux de dépression en fonction du nombre de symptômes et ses conséquences sur la vie du patient.

- **Légère** : Caractérisée par **cinq** symptômes cliniques, les symptômes restent supportables par le patient et induisent peu de retentissement sur le plan social ou professionnel bien que les tâches du quotidien nécessitent un effort pour être effectuées.
- **Modérée** : Caractérisée par **six ou sept** symptômes cliniques. Les symptômes sont moyennement gérables par le patient et l'altération sur le plan cognitif, personnel, professionnel et social est modérée.
- **Sévère** : Caractérisée par **plus de sept** symptômes cliniques. Les symptômes ne sont pas gérables par le patient, lui causent une importante souffrance psychologique et perturbent les relations sociales et professionnelles. <sup>8,9</sup>

### **b. Composite International Diagnostic Interview**

Le Composite International Diagnostic Interview (CIDI), dans sa forme complète, est un questionnaire développé par l'OMS qui comporte plus de 200 questions. Une première partie permet de détecter une éventuelle maladie d'origine psychiatrique en évaluant la santé générale. Une deuxième partie est composée de questions thématiques spécifiques (trouble anxieux généralisé, agoraphobie, attaques de panique, épisode dépressif majeur, phobies, addictions...)

La version longue du questionnaire nécessite environ une heure pour être remplie par le psychiatre. Elle se décline en une version courte de 38 questions développée d'après une étude de 1998 de Ronald Kessler <sup>5</sup>, appelée Composite International Diagnostic Interview – Short Form (CIDI-SF). Parmi les 200 questions, les plus pertinentes sont déterminées afin de ne garder que l'essentiel et permettre au psychiatre de plus rapidement effectuer un diagnostic. Concernant la dépression, le CIDI-SF évalue si

le patient s'est déjà senti triste ou déprimé tous les jours depuis plus de deux semaines et s'il a perdu intérêt aux interactions sociales, personnelles et professionnelles depuis plus de deux semaines. D'après Kessler *et al.*, une réponse positive à ces deux questions donne 56% de probabilité de remplir tous les critères du CIDI version longue concernant la partie dépression.<sup>5,10,11</sup>

### c. Mental Health Index-5

Le Mental Health Index-5 (MHI-5) est un questionnaire utilisé pour diagnostiquer l'anxiété ou la dépression chez l'adulte. Le test se base sur cinq questions évaluant le bien être, le ressenti vis-à-vis de l'anxiété, la capacité à gérer son stress ou encore l'humeur. Chaque question propose six réponses gradées de 1 à 6, ensuite converties sur une base 100. Le praticien estime ainsi le niveau d'anxiété ou de dépression de son patient. L'avantage est que le questionnaire est rapide, précis et peut être utilisé sur un panel de patients importants. (Figure 1)

12-14

MHI-5 score is based on the following five questions:<sup>\*</sup>

How much of the time in the previous 4 weeks:

- a. Have you been a very nervous person?
- b. Have you felt so down in the dumps that nothing could cheer you up?
- c. Have you felt calm and peaceful?
- d. Have you felt downhearted and blue?
- e. Have you been a happy person?

Response category	Score on questions a, b, d	Score on questions c, e
1. All of the time	1	6
2. Most of the time	2	5
3. A good bit of time	3	4
4. Some of the time	4	3
5. A little of the time	5	2
6. None of the time	6	1

\* The score from the MHI-5 is computed by adding the scores for each question item and then transforming the raw scores to a 0-100 point scale. Total score on MHI-5 = 100 \* [(score a + score b + score c + score d + score e) / 5] / 25.

Figure 1 Questions contenues dans le MHI-5.

D'après Theunissen *et al.*

### 3. Physiopathologie

L'origine de la dépression n'est pas liée spécifiquement à une cause précise, mais à un ensemble de facteurs, biologiques, psychologiques et sociaux qui diffèrent pour chaque patient.<sup>1</sup> Cliniquement, un déficit en trois neurotransmetteurs monoaminergiques, avec chacun un rôle spécifique est admis. En temps normal, lors de l'arrivée d'un influx nerveux au niveau d'une synapse neuronale, une quantité suffisante de sérotonine (5-HT), dopamine (DA) et noradrénaline (NA) est libérée par le neurone pré-synaptique.<sup>15</sup> (Figure 2)

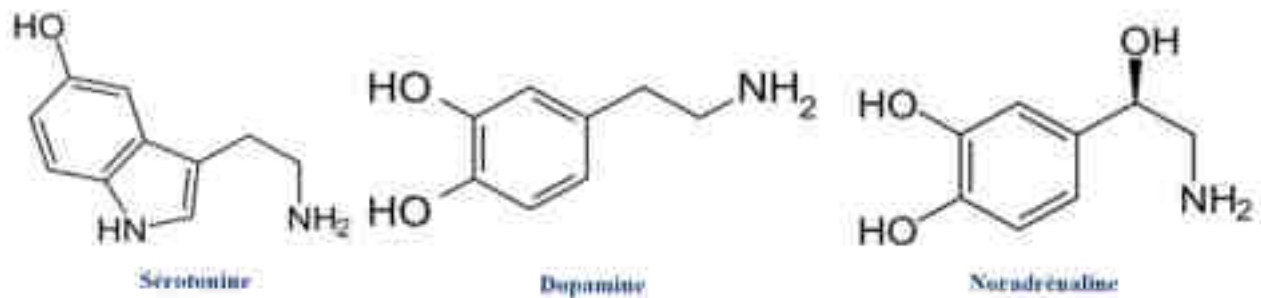


Figure 2 Structure moléculaire des trois principaux neurotransmetteurs impliqués dans la dépression.

Ces neurotransmetteurs se fixent sur leurs récepteurs situés sur le neurone post-synaptique et induisent la transmission du message nerveux.

Dans la dépression, plusieurs études chez l'animal et l'Homme observent une diminution de la libération de ces neurotransmetteurs dans les synapses. L'influx nerveux n'est pas transmis correctement et provoque une modification de la fonction de certaines zones cérébrales.<sup>16,17</sup>

D'après une étude de Song *et al.*<sup>17</sup> effectuée chez des souris, un état dépressif a été reproduit afin d'évaluer les conséquences neurologiques chez l'Homme. Il est admis que l'activité du noyau raphé, l'aire tegmentale ventrale et le noyau accumbens est diminuée à la suite d'une baisse de certains neurotransmetteurs dans la dépression. (Figure 3)

**Les noyaux raphés**, possèdent des afférences dans de nombreuses zones du cerveau liées à l'apprentissage, la mémoire ou le comportement. Majoritairement constituée de neurones sérotoninergiques, leur activation par la 5-HT permet le transfert de l'influx nerveux dans les voies limbiques. Chez un patient dépressif, une diminution de la 5-HT provoque une baisse des capacités motivationnelles, de l'anxiété et un attrait moins important pour l'apprentissage. Il y a une altération des voies reliant l'hippocampe et les zones limbiques.<sup>18,19</sup>

L'**aire ventrale tégmentaire** est une zone centrale liée à la motivation et au circuit de la récompense et du plaisir. Majoritairement médiée par les neurones dopaminergiques, cette zone du cerveau est particulièrement touchée lors d'une dépression. La diminution de DA provoque une perte de motivation et d'attrait pour des activités qui procurent du plaisir. L'aire ventrale tégmentaire projette ses neurones dopaminergiques jusqu'au noyau accumbéen.<sup>20,21</sup>

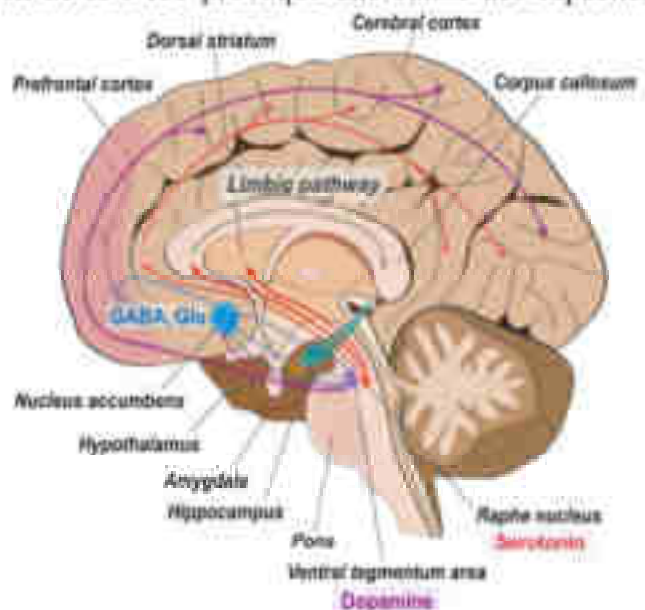


Figure 3 Région cérébrales et neurotransmetteurs associé à la dépression chez l'Homme.

D'après Juhyun Song *et al.*



**Le noyau accumbé** a un rôle central dans la régulation du système limbique. Cette zone du cerveau médiée par les neurones dopaminergiques est altérée car il y a une baisse de synthèse de DA. Une diminution des capacités d'apprentissage émotionnel, du désir et comportements motivationnels est observée. La diminution de la synthèse de DA est aussi liée à l'apparition de troubles du comportement et une baisse de la résistance aux prises de produits addictifs. <sup>22-24</sup>

Globalement, la synthèse de NA est aussi diminuée dans le cerveau et les neurones noradrénergiques se projettent dans différentes zones du cerveau (hippocampe, noyaux raphés, cortex frontal/préfrontal...) Le patient dépressif ressent une perte d'intérêt pour des activités du quotidien, de l'anxiété et une altération de l'humeur. <sup>3,15</sup>

De façon générale, nous avons vu que la dépression possède une physiopathologie complexe qui implique plusieurs zones du cerveau. Il est toutefois admis que la DA, la 5-HT et la NA sont des médiateurs importants dans cette pathologie. C'est la raison pour laquelle les traitements pharmacologiques tentent de cibler spécifiquement ces cibles.

## 4. Prise en charge

### a. Médicamenteuse

La physiopathologie de la dépression induit une diminution de la synthèse de neurotransmetteurs spécifiques dans certaines zones du cerveau. Les traitements actuels sont des psychoanaleptiques, c'est-à-dire qu'ils vont avoir une action stimulante sur le patient. De façon générale, ces traitements ont pour objectif d'améliorer les symptômes cliniques, l'humeur et permettre au malade de retrouver une activité sociale et professionnelle. Plusieurs classes médicamenteuses existent pour le traitement de la dépression, développées au cours du temps avec des mécanismes d'action différents. Même si leur efficacité est quasiment similaire vis-à-vis de la dépression, tous prennent au minimum 3 à 4 semaines pour commencer à être efficaces et nécessitent au minimum 6 mois de traitement pour éviter une rechute. Ils sont contre indiqués chez la femme enceinte et une réduction progressive des doses est nécessaire à l'arrêt du traitement. <sup>6,25</sup>

#### 1. Antidépresseurs de première génération

Historiquement, les tricycliques ou imipraminiques furent les premiers médicaments découverts par hasard contre la dépression dans les années 1950. Leur chef de file est l'imipramine. **(Figure 4)** Ces molécules contiennent toutes trois cycles et le développement des spécialités ultérieures sont des modifications de l'imipramine. Les tricycliques inhibent la recapture des monoamines en se fixant sur les transporteurs de recapture spécifiques de la 5-HT (SERT) ou la NA (NET) au niveau des neurones

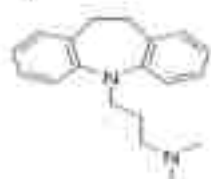
pré-synaptiques. La 5-HT et NA ne sont plus recapturés et agissent plus longtemps dans la synapse. L'influx nerveux est amélioré.

Les tricycliques sont peu sélectifs du SERT et NET et provoquent souvent des effets non désirés en se fixant aux récepteurs adrénergiques ou cholinergiques. Ils induisent alors des effets anticholinergiques (Bouche sèche, rétention urinaire, augmentation de la pression interne de l'œil, sédation, constipation, hypotension orthostatique...). Ils sont donc contre-indiqués chez des patients qui souffrent de glaucome ou d'hypertrophie bénigne de la prostate et doivent être utilisés avec précaution chez les personnes âgées. Bien qu'ils étaient par le passé prescrits en priorité, ils ne le sont plus qu'en deuxième intention aujourd'hui. Des molécules plus spécifiques de leur cible et avec moins d'effets indésirables ont été découvertes.<sup>25</sup>

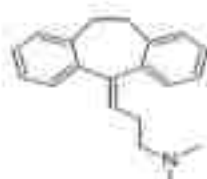
Les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) ont été développés dans les années 1960 à la suite des tricycliques. La monoamine oxydase est une enzyme présente dans plusieurs cellules neuronales au niveau central qui dégrade les neurotransmetteurs monoaminergiques (5-HT, NA et DA). Elle permet de réguler leur concentration dans la fente synaptique. En inhibant cette enzyme, les neurotransmetteurs ne sont plus détruits et leur concentration est augmentée dans la synapse. La recherche a permis de développer plusieurs molécules avec ce mécanisme d'action. Mais, de la même façon que les tricycliques, une faible spécificité d'action provoque beaucoup d'effets indésirables (crises hypertensives, phénomènes allergiques...). Ils sont donc réservés en cas d'échec des traitements de première intention. **(Tableau 1) (Figure 4)**<sup>26</sup>

Tableau 1 Liste des médicaments tricycliques/IMAO commercialisés en France

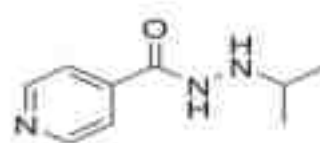
Tricycliques	IMAO
Imipramine (TOFRANIL®)	Iproniazide (MARSILID®)
Clomipramine (ANAFRANIL®)	Moclobémide (MOCLAMINE®)
Trimipramine (SURMONTIL®)	
Amitriptyline (LAROXYL®, ELAVIL®)	
Imipramine (TOFRANIL®)	
Maprotiline (LUDIOMIL®)	
Doxépine (QUITAXON®)	
Dosulépine (PROTHIADEN®)	



Imipramine



Amitriptyline



Iproniazide

Figure 4 Quelques antidépresseurs de première génération.

## 2. Antidépresseurs de deuxième génération

Développés dans les années 80 avec pour objectif de diminuer les effets indésirables, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la 5-HT (ISRS) ciblent spécifiquement les SERT. Leur efficacité est identique aux tricycliques<sup>27</sup>. Des troubles digestifs sont possibles en début de traitement (baisse de la libido, perturbation de l'érection et de l'éjaculation, vertiges...) et peuvent provoquer une mauvaise observance par le patient. Un syndrome sérotoninergique et une hyponatrémie ont aussi été rapportés. Cependant, cette classe thérapeutique est globalement mieux tolérée et est quasiment dénuée d'effets anticholinergiques. Elle est aujourd'hui prescrite en première intention dans le traitement de la dépression.

Plus récemment, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la 5-HT et de la NA (ISRSN) ont été développés pour cibler de façon plus globale le NET et le SERT. Leur efficacité et effets indésirables sont semblables aux ISRS (**Tableau 2**) (**Figure 5**).<sup>26,28</sup>

Tableau 2 Liste des ISRS/ISRSN commercialisés en France

ISRS	ISRSN
Escitalopram (SEROPLEX <sup>®</sup> )	Venlafaxine (EFFEXOR <sup>®</sup> )
Citalopram (NOCTAMIDE <sup>®</sup> )	Duloxétine (CYMBALTA <sup>®</sup> )
Fluoxétine (PROZAC <sup>®</sup> )	Milnacipran (IXEL <sup>®</sup> )
Sertraline (ZOLOFT <sup>®</sup> )	
Paroxétine (DEROXAT <sup>®</sup> )	
Fluvoxamine (FLOXYFRAL <sup>®</sup> )	



Figure 5 Quelques antidépresseurs de seconde génération.

## 3. Autres médicaments

Les **benzodiazépines** sont des anxiolytiques qui peuvent être utilisés pour réduire les manifestations anxieuses. Ils agissent sur les récepteurs Acide  $\gamma$ -aminobutyrique (GABA) et sont souvent prescrits en association aux antidépresseurs durant les premières semaines, le temps que ces derniers fassent effet.<sup>26</sup>

Cependant, les patients doivent être avertis que des effets indésirables sont possibles (sommolence, altération de la vigilance, accoutumance, dépendance, dépression respiratoire...)

La **phytothérapie** montre aussi un intérêt dans le traitement de la dépression. Par exemple, le millepertuis ou la rhodiole sont indiqués pour soulager les symptômes de la pathologie. Selon une méta-analyse de Ng *et al.*<sup>29</sup>, l'efficacité des compléments alimentaires ou médicaments à base d'extraits secs des sommités fleuries de millepertuis (Exemple : MILDAC®) est statistiquement semblable à celle des ISRS dans la dépression modérée. Les effets antidépresseurs sont attribués à l'hypericine et l'hyperforine. Cependant, le millepertuis possède un effet inducteur enzymatique important des cytochromes 3A4, 2B6, 2C9 et 2C1 et diminue l'efficacité des médicaments métabolisés par ces cytochromes (contraceptifs, hypocholestérolémiants, antidépresseurs, antiépileptiques...). Ces spécialités doivent donc être utilisées avec précaution.<sup>30-33</sup>

### b. Non médicamenteuse

La **psychothérapie** est recommandée en complément des traitements médicamenteux. Les patients sont souvent tristes, démoralisés et de mauvaise humeur. La discussion avec un psychologue ou psychiatre permet au patient d'extérioriser ses problèmes et de favoriser l'échange avec un professionnel de santé. La thérapie cognitivo-comportementale est souvent employée et permet au patient de réapprendre à organiser son quotidien, fixer des axes d'amélioration, traiter les comportements à risque et réduire les pensées négatives. La littérature scientifique montre que l'utilisation des thérapies cognitivo-comportementales diminue le risque de récurrence de dépression d'environ un tiers. Elles peuvent être aussi efficaces que la prise d'un antidépresseur dans des dépressions légères à modérées. Dans certaines dépressions sévères pharmaco-résistantes, une amélioration des symptômes est visible.<sup>34-36</sup>

## III. Synthèse des HE par les plantes

D'après la Pharmacopée Européenne, les HE sont des « produits odorants, généralement de composition complexe, obtenus à partir d'une matière première végétale botaniquement définie, soit par entraînement par la vapeur d'eau, soit par distillation sèche, ou par un procédé mécanique approprié sans chauffage ».

<sup>37</sup>

Les plantes possèdent deux types de métabolisme pour synthétiser les composés nécessaires à leur survie :

- Le **métabolisme primaire** permet à la plante de synthétiser des molécules de type glucidique, lipidique ou protéique afin de survivre et se développer.

- Le **métabolisme secondaire** fabrique des substances non nécessaires au développement de la plante. Elle sécrète ces métabolites pour se défendre, attirer les pollinisateurs ou s'adapter à son environnement. Les HE en font parties.

Toutes les plantes sécrètent des HE à proportion variable. Cependant, les plantes aromatiques en produisent une quantité plus importante. Elles ne représentent que 10% des plantes totales mais ce sont souvent elles qui sont utilisées pour l'extraction des HE. Certaines familles contiennent une grande quantité de plantes aromatiques (Lamiacées, Rutacées, Cupressacées, Lauracées, Myrtacées...),<sup>38</sup>

Il n'existe pas une seule HE pour une plante. En fonction de l'organe de la plante, la composition chimique, appelée chémotype, change. (Exemple pour l'orange amère (*Citrus aurantium* L.) Feuille : HE de Petit grain bigarade ; Fleurs : HE de Néroli...). Toutes les parties de la plante peuvent être utilisées pour l'extraction de l'HE (feuilles, racine, fleurs, fruit, graines, écorce...)

L'organe utilisé n'est pas le seul critère qui fait varier la composition de l'HE. Le lieu de récolte, le climat, les plantes environnantes, l'altitude ou la technique d'extraction sont aussi des modificateurs.<sup>39</sup>

Les différents types d'organites de la plante qui sécrètent les HE sont :

- Les poils sécréteurs
- Les canaux sécréteurs
- Les poches sécrétrices

#### IV. Procédés d'extraction des HE



Figure 6 Méthode d'extraction des HE.

D'après la définition de la pharmacopée Européenne, seules l'hydrodistillation, l'hydrodiffusion et l'expression mécanique à froid sont autorisées pour permettre une commercialisation des HE en officine ou magasin spécialisé.

**L'hydrodistillation** est la technique ancestrale et la plus classique pour l'extraction d'HE. La drogue est mise en contact avec de l'eau à l'intérieur d'un alambic et le mélange est porté à ébullition. La volatilité importante des HE leur permet d'être entraînés avec la vapeur d'eau. Un réfrigérant refroidit un mélange phase aqueuse/HE non miscible. L'avantage de cette technique est d'utiliser l'eau comme solvant d'extraction, ce qui diminue la toxicité. Elle est simple à effectuer et nécessite uniquement un alambic et une source de chaleur. Néanmoins, certains composés hydrosolubles vont se retrouver dans l'hydrolat et d'autres peuvent être oxydés et hydrolysés à cause de la température élevée pour se retrouver dans l'HE.

De nombreux autres solvants avec un point d'ébullition plus faible peuvent remplacer l'eau dans le cas où la plante est fragile et nécessite de ne pas la soumettre à des conditions de température extrêmes (exemple : Hexane, Ethanol, Méthanol, Acétone, Ether...). Ces solvants sont beaucoup plus efficaces pour extraire les composés lipophiles et augmentent les rendements en HE.<sup>40</sup> Cependant, la toxicité de ces derniers nécessitent des étapes supplémentaires d'évaporation. Par précaution, ils ne sont pas utilisés en thérapeutique.<sup>41,42</sup>

**L'hydrodiffusion** permet de ne pas immerger la drogue dans l'eau. Celle-ci est préalablement séchée plusieurs jours et de la vapeur d'eau chaude passe à travers. Elle entraîne avec elle des composés hydrosolubles et elle est ensuite refroidie. Une phase organique contient l'HE et l'hydrolat.<sup>43,44</sup>

**L'extraction mécanique à froid** ne peut pas être utilisée pour toutes les plantes. Elle est majoritairement réservée aux agrumes, où l'HE se trouve dans le péricarpe du fruit, c'est-à-dire la partie qui entoure la graine. Cette méthode utilise une presse hydraulique et pas de chaleur. Le péricarpe est pressé et les poches dans lesquelles les HE se trouvent sont rompues. Le jus du fruit et l'HE ainsi extraits sont filtrés puis centrifugés pour séparer la partie aqueuse et organique.<sup>41,45</sup>

**Un fluide supercritique**, généralement du CO<sub>2</sub>, montre un intérêt dans l'extraction des HEs.<sup>6</sup> Contrairement à d'autres solvants hydrophiles tels que l'eau, le CO<sub>2</sub> est un composé lipophile et permet d'avoir une meilleure affinité avec les HE. Le CO<sub>2</sub> supercritique est non toxique, non inflammable, possède une densité et température faible. Cela le rend efficace en tant que solvant d'extraction. Il permet aussi d'extraire des composés sensibles à la température et empêche l'hydrolyse et l'oxydation.<sup>46-49</sup>

**Les micro-ondes** permettent d'utiliser un autre apport d'énergie qu'un chauffage classique. Un broyat de plante mélangé à de l'eau est placé dans un four à micro-ondes. Les micro-ondes font vibrer les molécules d'eau et induisent une augmentation de la température globale puis une évaporation. L'évaporat est ensuite condensé et une phase aqueuse et l'HE sont laissées à décanter puis séparées. Selon plusieurs études qui comparent cette méthode à d'autres plus classiquement utilisées, l'extraction est beaucoup plus rapide, et l'HE de composition quasi identique voire supérieure en composés actifs.

La méthode est aussi plus verte car la quantité de solvant utilisée est presque nulle. Enfin, la consommation d'énergie est bien moindre qu'avec une source de chaleur classique.<sup>50-52</sup>

## V. L'intérêt des HE dans le syndrome dépressif

Nous étudierons quatre HE différentes, l'HE de Lavande officinale, de Calambac, d'Ylang-Ylang (YY) et de Néroli reconnues comme ayant une utilité sur les symptômes anxieux et dépressifs.

Les HE de Lavande officinale, YY et Néroli sont disponibles à l'achat à l'officine ou dans des magasins spécialisés. Leur intérêt en thérapeutique est reconnu dans la littérature scientifique, mais seule l'HE de Lavande officinale possède une monographie thérapeutique officielle publiée par l'European Medicines Agency (EMA). Les posologies d'utilisation et contre-indications sont donc bien établies pour celle-ci uniquement.

L'HE de Calambac n'est pas disponible à la vente en officine et reste utilisée traditionnellement en Asie du Sud-Est. L'EMA ne propose pas de monographie thérapeutique.

### 1. HE de Lavande officinale (*Lavandula angustifolia* Mill.)

#### a. Origine géographique

La lavande officinale, de son nom latin *Lavandula angustifolia* Mill. (LA) est une plante aromatique de la famille des Lamiacées majoritairement cultivée au nord du bassin méditerranéen et dans certains pays d'Europe de l'Est. La Bulgarie est le premier producteur mondial de lavande, toutes espèces confondues, avec plus de 250 tonnes d'HE par an. Elle détrône la France en 2014. Néanmoins, cette dernière compte en 2016 plus de 20000 hectares de plantations et de nombreuses appellations d'origines contrôlées/protégées concernant la culture de la lavande.<sup>53</sup>

La lavande est un petit arbuste d'une cinquantaine de centimètres qui apprécie les sols secs et calcaires, elle pousse entre 600 et 1800m d'altitude. Figure incontournable du sud de la France et plus particulièrement de la Provence, sa récolte s'effectue en plein été aux mois de juillet et août lorsque les sommités fleuries sont mures. La plante dégage une odeur agréable très appréciée dans les cosmétiques et les produits d'hygiène.<sup>54</sup>

## b. Partie de la plante utilisée

Les sommités fleuries sont utilisées pour extraire l'HE. (Figure 7) Selon un rapport interne de l'EMA citant la pharmacopée européenne, elles contiennent au minimum 13 mL/kg d'HE.<sup>55</sup> Une distillation à la vapeur de 60 minutes semble être le temps optimal pour une extraction maximale des parties aériennes. Le rendement varie entre 1,1% et 9,3%.<sup>56</sup>



Figure 7 Sommités fleuries de LA.

Crédits : Wikimedia<sup>40</sup>

## c. Chémotype

Tableau 3 Composés chimiques détectés par chromatographie gazeuse couplée à un spectre de masse de l'HE de LA selon la littérature.

Composés chimiques (%)
Linalol <sup>57-62</sup> (20 – 50 %)
Acétate de linalyle <sup>57-62</sup> (25-46%)
$\beta$ -Caryophyllène <sup>57,58-64</sup> (7%)
Terpinen-4-ol <sup>57-59</sup> ( $\approx$ 5%)
Acétate de géranyle <sup>57-59</sup> ( $\approx$ 2%)
1-8 cinéole <sup>60</sup> ( $\approx$ 1%)
Acétate de lavandulyle <sup>60,61</sup> ( $\approx$ 1%)

Les quantités relatives sont issues du rapport de l'EMA, qui synthétise les données issues de la littérature. Il s'avère qu'en grande majorité, les composés retrouvés dans l'HE de LA sont des **alcools monoterpéniques**, avec leurs représentants principaux, le linalol (20 à 50%), l'acétate de linalyle (25 à 46%) et le  $\beta$ -Caryophyllène (7%). (Figure 8) (Tableau 3)

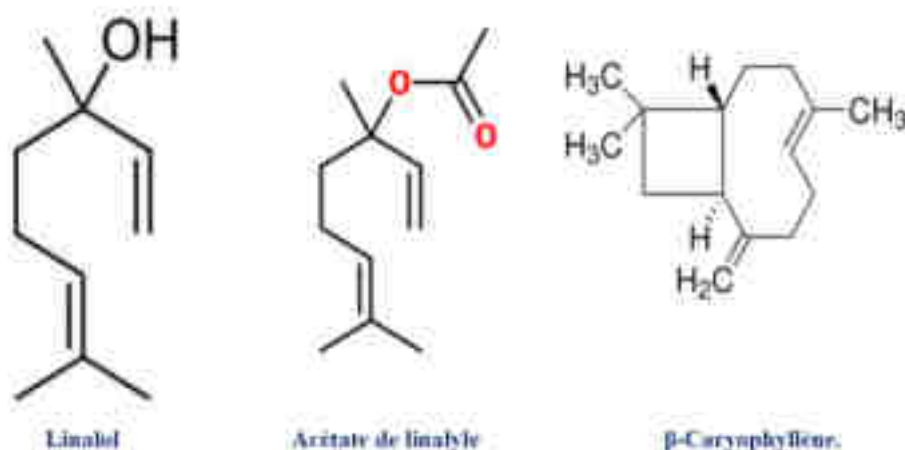


Figure 8 Principaux constituants dans l'HE de LA.

Par extension, dans toutes les publications qui analysent l'HE, le **linalol** et l'**acétate de linalyle** sont majoritairement retrouvés en composés majoritaires. Ils sont responsables des principaux effets cliniques retrouvés.<sup>55,61</sup>



#### **d. Indications et posologies**

Selon le rapport de l'EMA <sup>55</sup>, les indications principales de l'HE de LA sont :

- Insomnie
- Anxiété
- Troubles de l'humeur

Les posologies sont à adapter en fonction des symptômes. Historiquement, l'application cutanée est privilégiée via une HE diluée à 10% dans de l'huile d'olive, deux à trois fois par jour jusqu'à amélioration de l'état général. L'emploi sur les enfants de moins de 5 ans est autorisé, bien qu'il soit recommandé de privilégier la voie inhalée via quelques gouttes sur une compresse.

La voie orale est aussi possible pour les adultes à raison d'une à quatre gouttes sur un comprimé neutre ou un sucre. En France, des compléments alimentaires composés de plusieurs HE sont disponibles, mais il n'existe pas de médicaments ne contenant que l'HE de LA. <sup>55</sup>

En Allemagne ou Belgique, le Silexan<sup>®</sup> est un médicament indiqué dans les états d'anxiété chez l'adulte. Il est constitué de capsules molles qui contiennent 80 mg d'HE de LA. <sup>64</sup>

#### **e. Revue de la littérature**

##### *1. In vitro*

En 2013, une étude de Chioca *et al.* <sup>65</sup> a tenté de déterminer si le mécanisme d'action anxiolytique de l'HE de LA (Composants majeurs : Acétate de linalyle (53,5%), Linalol (46,5%)), était similaire à celui des benzodiazépines. Des cellules neuronales de rat ont été mises en solution avec du flunitrazépam, un antagoniste de la liaison benzodiazépines/récepteur GABA. Du diazépam (3 µg/ml) a été utilisé comme témoin positif. Lors de la mise en contact avec des concentrations croissantes d'HE de LA (1 µg/ml, 10 µg/ml, 100 µg/ml), l'affinité pour le récepteur GABA a été mesurée. Les résultats ont montré que le flunitrazépam a bloqué les récepteurs GABA et empêché le diazépam de s'y fixer. Cependant, la disponibilité de liaison de l'HE de LA a diminué et laisse supposer que son mécanisme d'action n'est pas lié aux récepteurs GABA.

L'HE de LA montre aussi une similitude d'action avec celle de la prégabaline, un antiépileptique ayant entre autres, un effet anxiolytique et sédatif. <sup>66</sup> Ce médicament inhibe les canaux calciques voltage-dépendants présents à la surface des neurones, empêche l'entrée du calcium et diminue l'excitation neuronale. Des préparations synaptosomales de cortex cérébral ont été utilisées pour évaluer l'affinité de liaison de l'HE sur différentes cibles moléculaires, notamment celles ciblées par les ISRS et les inhibiteurs des canaux calciques voltage-dépendant. Une inhibition de l'influx calcique similaire à la

prégabaline a été observée. Un des mécanismes d'action est donc probablement lié aux canaux calciques voltage-dépendant. En comparaison, du linalol et de l'acétate de linalyle ont été utilisés dans les mêmes expériences et inhibent aussi ces mêmes cibles.

En 2017, une étude *in vitro* de Lopez *et al.*<sup>87</sup> a cherché à déterminer les mécanismes d'action de l'HE de LA fournie par Pranarom chez des cultures de cortex cérébral de rat. Différentes cibles ont été testées :

### Liaison aux SERT et au GABA<sub>A</sub>

Pour déterminer l'affinité de liaison aux SERT, du citalopram marqué radioactivement est utilisé. Trois concentrations d'HE de LA (0,8 ; 4 et 8 µl/mL) sont mélangées au citalopram marqué afin de déterminer si l'HE est capable de déplacer le citalopram et se fixer sur les SERT.

Pour déterminer l'affinité de liaison aux récepteurs GABA<sub>A</sub>, le même protocole que précédemment est utilisé, avec des concentrations d'HE différentes (0,045 ; 0,45 et 4,5 µl/mL) en utilisant du Flumazénil radiomarqué, un antagoniste GABA<sub>A</sub>.

Les résultats montrent que l'HE de LA possède une activité significative d'inhibition des SERT, dose dépendante, en déplaçant le citalopram fixé sur le transporteur (IC<sub>50</sub> entre 4 et 8 µl/mL). (**Figure 9**) L'HE de LA semble donc interagir avec les SERT. Les auteurs ont finalement trouvé que le linalol portait l'effet citalopram-like.

Concernant les récepteurs GABA<sub>A</sub>, aucune variation significative d'affinité n'est observée, l'HE de LA ne semble pas agir avec ces récepteurs, ce qui confirme l'hypothèse émise précédemment par Chioca *et al.*<sup>85</sup>

### Affinité pour le récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA)

Un ligand radioactif, agoniste des récepteurs glutamatergiques NMDA est mis en solution avec des concentrations croissantes d'HE de LA, du linalol et de l'acétate de linalyle. Une diminution

Samples	SERT (% <sup>3</sup> H-Citalopram binding)		
	0.8µl/ml	4µl/ml	8µl/ml
LEO	100.4 ± 0.0	77.0 ± 2.7*	37.8 ± 10.0**
LEO	GABA <sub>A</sub> (% <sup>3</sup> H-Flumazenil binding)		
	0.045µl/ml	0.45µl/ml	4.5µl/ml
	100.3 ± 0.5	100.1 ± 0.8	105.2 ± 0.3

\*p < 0.05, \*\*p < 0.001 vs. the lowest concentration tested (0.8 µl/ml in the SERT assay or 0.045 µl/ml in the GABA<sub>A</sub> assay). Data are mean ± SD of three independent experiments performed in triplicate.

Figure 9 Affinité de liaison du citalopram marqué et flumazénil marqué après mise en contact d'HE de LA (LEO) sur les SERT et le GABA<sub>A</sub> en solution avec une culture de cortex cérébral de rat.

D'après Lopez *et al.*

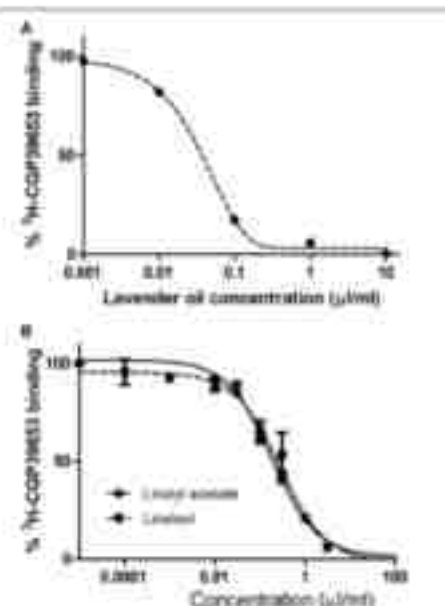


FIGURE 2 | Affinity of lavender essential oil (LEO) and its main constituent linalol (B) for the glutamate NMDA receptor. The displacement studies of [<sup>3</sup>H]-CGP37157 were performed on membranes obtained from rat brain homogenates.

Figure 10 Affinité de liaison d'un ligand NMDA en fonction de la concentration en HE de LA, linalol et acétate de linalyle en solution avec une culture de cortex cérébral de rat.

significative de l'affinité du ligand pour le récepteur est observée, à la fois pour l'HE de LA ( $IC_{50} = 0,09 \mu\text{L/mL}$ ), ainsi que pour le linalol et l'acétate de linalyle. ( $IC_{50} = 0,08 \mu\text{L/mL}$ , pour les deux composés).

L'HE de LA, vraisemblablement médiée par le linalol et l'acétate de linalyle, interagit avec les récepteurs glutamatergiques NMDA. (Figure 10)

## 2. *In vivo*

### a) Interaction avec les récepteurs sérotoninergiques

Chioea *et al.*<sup>62</sup> ont analysé l'effet de l'HE de LA chez des souris via, entre autres, le « marble burying test ». Ce dernier consiste à évaluer l'état d'anxiété de la souris après administration d'une substance anxiolytique. Les souris sont placées dans une cage avec sur le sol de la terre. Des billes en verre sont ajoutées dans l'environnement, la souris va les considérer comme éléments étrangers et tenter de les enfouir. L'effet anxiolytique d'une substance peut alors être estimé car moins la souris est anxieuse, moins elle enfouira de billes.<sup>66</sup>

Cinq groupes de dix souris sont placés dans un environnement clos avec des billes en verre sur le sol. Ils sont exposés à une inhalation de 15 minutes soit : d'HE de LA diluée dans du propylène glycol à concentration de 1% ; 2,5% ou 5%, de l'eau distillée ou une solution à 5% d'acétate d'amyle, composé à odeur fruitée. Après 20 minutes, le nombre de billes enfouies est compté pour chaque groupe. (Figure 11) Les souris exposées à l'HE enfouissent significativement moins de billes que le groupe exposé à de l'eau distillée. (5 ; 5 et 3 billes enfouies pour les concentrations croissantes d'HE) Cet effet anxiolytique n'est pas dû à une odeur agréable car le groupe acétate d'amyle a enfoui presque autant de billes que le groupe témoin. (10 billes enfouies pour le groupe eau distillée vs 9 pour le groupe acétate d'amyle.) Les souris exposées à l'HE étaient les plus curieuses et les moins prostrées.

Dans un second temps, une administration de WAY100635, un antagoniste sérotoninergique, est effectué chez les souris afin d'évaluer si l'effet anxiolytique est lié à la 5-HT. Après le même protocole que précédemment, l'effet anxiolytique de l'HE de lavande a été inhibé et les souris étaient toutes anxieuses. Cela conforte les résultats obtenus dans la partie *in vitro* qui laissent supposer à un effet lié à

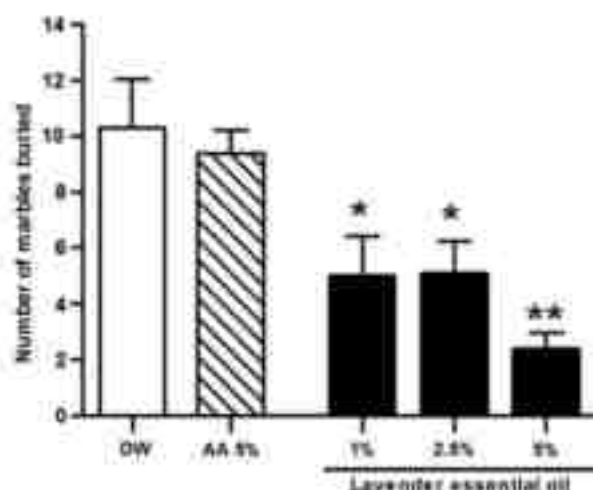


Fig. 3. Effect of different concentrations of lavender essential oil, amyl acetate (AA), and the control (distilled water (DW)) on marble-burying behavior. The data are expressed as the mean ± SEM of the number of marbles buried during the 20 min test; (n = 10 mice/group); \*p < 0.05, \*\*p < 0.01, compared with DW and 5% AA groups.

Figure 11 Nombre de billes enfouies par les souris en fonction d'une exposition à de l'acétate d'amyle à 5%, de l'eau distillée ou de l'HE de LA.

la 5-HT. Paradoxalement, lors de l'administration de fluoxétine (40 mg/kg) et de 5-HT (80 mg/kg) dans le but d'induire un syndrome sérotoninergique chez les souris, l'inhalation d'HE de lavande diluée à 5% a montré un effet calmant et a diminué la sévérité des symptômes.

Une étude de Shaw *et al.*<sup>58</sup> a analysé l'effet d'une inhalation de plusieurs volumes d'HE (Chémotype : Acétate de linalyle (46%), linalol (25%)) à 0,1 ; 0,3 ; 0,5 et 1 mL, par rapport à du chlórdiazépoxyde (10 mg/kg), un anxiolytique de référence injecté de façon intrapéritonéale. L'inhalation d'HE a montré un effet anxiolytique similaire au chlórdiazépoxyde lorsque les souris étaient mises dans un environnement ouvert. A haute concentration cependant, un effet sédatif a été observé, semblable aux effets de l'anxiolytique, qui serait selon les auteurs, majoritairement dû au linalol et à l'acétate de linalyle.

#### b) Effets antidépresseurs

Une étude de Sánchez-Vidaña *et al.*<sup>69</sup>, a préalablement conditionné pendant 14 jours 24 rats, séparés en quatre groupes. Deux groupes reçoivent une injection quotidienne sous cutanée de corticostérone (40 mg/kg) pour leur induire une dépression et un syndrome anxieux. Un coton imbibé soit de Tween-20, un témoin neutre, soit d'HE de LA (chémo-type : linalol,  $\beta$ -pinène, o-cymène,  $\alpha$ -ocimène,  $\beta$ -ocimène) diluée à 2,5% dans du Tween-20 est mis à proximité des rats pour inhalation. Deux autres groupes subissent le même traitement, mais en injectant à la place de la corticostérone un placebo à base de propylène glycol.

Les rats rendus dépressifs et anxieux ont développé un caractère agressif, diminué leurs interactions sociales avec leurs congénères et perdu du poids. Ceux pour lesquels a été ajoutée en inhalation l'HE de LA ont vu leur comportement redevenir identique aux rats non soumis à de la corticostérone.

Après deux semaines, l'hypothalamus et noyaux sous ventriculaires des rats sont prélevés et immunomarqués par un marqueur neuronal de prolifération cellulaire. Les rats sous corticostérone ont vu leur prolifération cellulaire et densité dendritique diminuer. Ceux sous corticostérone et HE de LA ont retrouvé une prolifération et densité dendritique similaire au groupe témoin n'ayant pas reçu de corticostérone.

### 3. Clinique

#### a) Application locale et inhalation

Un grand nombre d'études cliniques montrent le rôle de l'HE de LA dans la dépression. Une méta-analyse de 2020 de Koulaee *et al.* <sup>70</sup> évalue plusieurs études utilisant l'HE de LA en massage ou inhalation sur des cohortes de patientes souffrant de dépression post-partum. Son utilisation a permis d'améliorer après quelques semaines les symptômes.

Une étude de Karadag *et al.* <sup>71</sup> évalue l'intérêt d'une inhalation d'HE de LA sur 60 patients randomisés souffrant d'insomnie en soins intensifs liée à une pathologie cardiaque. Les patients sont séparés en deux groupes, l'un où une inhalation d'HE de LA est proposée et l'autre où aucune inhalation n'est effectuée. Un questionnaire de qualité du sommeil était présenté avant et après le test. Une amélioration de la qualité du sommeil et une diminution de l'anxiété est observée pour le groupe qui a inhalé l'HE de LA.

Une méta-analyse de 2019 de Donelli *et al.* <sup>72</sup> évalue l'effet de l'HE de LA sur l'anxiété. Sur 90 études cliniques (65 études randomisées et 25 non randomisées), 71 études (54 randomisées et 17 non randomisées) montrent une diminution significative de l'anxiété lors d'une inhalation d'HE de LA. L'effet est observé de façon aussi importante par voie inhalée qu'une ingestion orale ou par massages.

#### b) Voie orale

Le Silexan<sup>®</sup>, médicament disponible en Allemagne et Belgique, est constitué de capsules molles de 80 mg d'HE de LA (Chémotype : linalol (36,8%), acétate de linalyle (34,2%)) <sup>73</sup>. De nombreuses études montrent une efficacité de cette spécialité sur l'anxiété.

#### Effets anxiolytiques du Silexan<sup>®</sup> par rapport au Lorazépam

En 2010, Woelk *et al.* <sup>74</sup> comparent en double aveugle l'effet du lorazépam, une benzodiazépine indiquée dans les troubles anxieux, par rapport à du Silexan<sup>®</sup>. 77 patients diagnostiqués avec un syndrome d'anxiété généralisée et sous lorazépam sont répartis aléatoirement dans deux groupes. Durant six semaines, les patients reçoivent quotidiennement deux capsules. Le premier groupe reçoit une capsule contenant du Silexan<sup>®</sup> et un placebo du lorazépam. Le deuxième groupe, une capsule de placebo du Silexan<sup>®</sup> et du Lorazépam. L'évaluation de l'anxiété est évaluée grâce au Hamilton Rating Scale, une échelle qui mesure objectivement sa sévérité. Une évaluation est effectuée aux semaines 1 ; 2 ; 4 et 6. Les résultats montrent que le groupe qui a reçu le Silexan<sup>®</sup> et un placebo du lorazépam diminue significativement son score d'anxiété moyen de 45%. L'observation est semblable au groupe 2 sous lorazépam à 46%.

## Efficacité du Silexan® chez des patients anxieux et dépressifs

En 2015, une étude de Kasper *et al.*<sup>75</sup> s'intéresse à l'efficacité du Silexan® chez des patients qui souffrent d'anxiété et de dépression. 318 patients âgés entre 18 et 65 ans diagnostiqués dépressifs par un psychiatre sont placés aléatoirement dans un groupe pour recevoir soit du Silexan®, soit un placebo. L'étude a porté à la fois sur l'évaluation de l'anxiété via l'utilisation du Hamilton Rating Scale et de la dépression via le Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale, un questionnaire destiné à évaluer la sévérité de la dépression. Des évaluations sont effectuées pour les deux groupes à 1 ; 2 ; 4 ; 7 et 10 semaines.

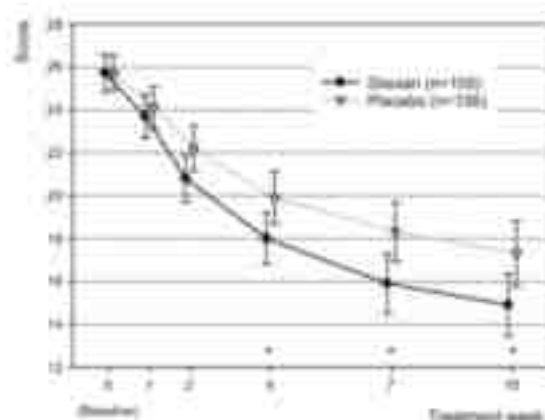


Figure 2. Hamilton Anxiety Scale total score time course (means and 95% confidence intervals, full analysis set, last observation carried forward. t-test for treatment group difference regarding change from baseline: \* -  $p < 0.05$ , two-sided).

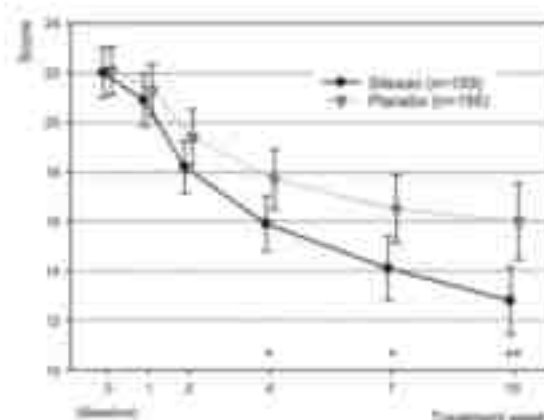


Figure 3. Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale total score time course (means and 95% confidence intervals, full analysis set, last observation carried forward. t-test for treatment group difference regarding change from baseline: \* -  $p < 0.05$ ; \*\* -  $p < 0.01$ , two-sided).

Figure 12 Evolution de l'anxiété (à gauche) et de la dépression (à droite) de patients recevant soit du Silexan®, soit un placebo.

D'après Kasper *et al.*

L'évolution des scores (Figure 12) montre que :

- Evolution de l'anxiété
  - Apparition d'un écart significatif après 4 semaines d'évaluation.
  - Le groupe sous Silexan® passe d'un score de  $25,7 \pm 5,6$  à  $14,9 \pm 9,3$  en dix semaines.
  - Le groupe sous placebo passe d'un score de  $25,7 \pm 5,2$  à  $17,3 \pm 9,7$  en dix semaines.
  - ⇒ **Le Silexan montre une amélioration significative par rapport au placebo de l'anxiété à partir de la semaine 4 jusqu'à la fin de l'évaluation.**
- Evolution de la dépression :
  - Apparition d'un écart significatif après 4 semaines d'évaluation.
  - Le groupe sous Silexan® passe d'un score de  $22,0 \pm 6,4$  à  $12,8 \pm 8,7$  en dix semaines.
  - Le groupe sous placebo passe d'un score de  $22,1 \pm 6,1$  à  $16,0 \pm 9,8$  en dix semaines.
  - ⇒ **Le Silexan montre une amélioration significative par rapport au placebo de la dépression à partir de la semaine 4 jusqu'à la fin de l'évaluation.**

De façon globale chez le groupe sous Silexan<sup>®</sup>, une amélioration de l'état mental par rapport au début du traitement et de la qualité de vie ressentie est notifiée.

### **E. Effets indésirables et contre-indications**

Selon la monographie de l'EMA <sup>76</sup>, aucun effet indésirable ni contre-indication n'ont été référencés. Cependant, l'utilisation chez la femme enceinte est à éviter, de même que les patients asthmatiques et épileptiques.

## **2. HE de Calambac**

### **a. Origine géographique**

Le Calambac, aussi appelé bois d'aloès, bois d'agar ou bois de Oud, est une résine issue du bois provenant de différents espèces d'arbres des forêts tropicales d'Asie du Sud-Est, majoritairement d'*Aquilaria* et *Gyrinops*. Des traces de son commerce et utilisation sont retrouvées depuis plusieurs millénaires dans les cultures Asiatiques et les rites religieux afin de faciliter la digestion, la respiration, soulager la douleur ou pour ses vertus apaisantes durant la méditation. Très prisé par le monde de la parfumerie, les senteurs boisées et fruitées du bois de Oud sont appréciées pour la confection de parfums. L'augmentation de la demande a provoqué une surexploitation du Calambac et nettement diminué la quantité d'arbres qui sécrètent la résine dans les forêts. Ces espèces apparaissent sur la liste rouge des espèces menacées d'extinction. Les arbres sont protégés et ne peuvent être abattus qu'après autorisation officielle. <sup>77,78</sup>

### **b. Partie de la plante utilisée**

Lorsque l'arbre subit une agression biologique par un champignon, une bactérie ou en réaction à une agression physique, il produit une résine de couleur foncée par mécanisme de défense. Cela lui permet de se protéger et combattre l'infection. **(Figure 13)** La production de la résine met plusieurs dizaines d'années à s'effectuer et est uniquement possible lors d'une agression de l'arbre, ce qui rend cette substance rare et précieuse. L'HE extraite de la résine peut ainsi être vendue jusqu'à 20 000 € le kilo. <sup>79</sup>



**Figure 13** Un arbre du genre *Aquilaria* avec la présence de Calambac.

*L'écorce de l'arbre a été volontairement retirée afin d'induire la sécrétion de la résine, visible en brun foncé.*

Source : Blaise Druot

Des recherches sont en cours en Asie pour faire augmenter la sécrétion de façon artificielle. Prometteuses, ces expérimentations ont permis via des inoculations fongiques et une agression physique de l'arbre, de sécréter de la résine dix fois plus rapidement que naturellement.<sup>80</sup>

### c. Chémotype

Agarwood Induction Methods	Extraction Method	Chemical Composition			
Agar 90s (6 months)	HD	Aromatics: 6.44-10.01% Sesquiterpenes: 47.43-52.29% Fatty acids: 0.36-0.96%	hammering nails into the trunk	HD	Aromatics: 1.79% Sesquiterpenes: 92.86% Fatty acids: 2.34%
FD (12 months)	HD	Aromatics: 1.79% Sesquiterpenes: 34.84% Fatty acids: 0.15%	hammering nails into the trunk	SE	Aromatics: 9.8% Sesquiterpenes: 34.52% Fatty acids: 3.91%
BC2 (20 months)	HD	Aromatics: 1.98% Sesquiterpenes: 37.38% Fatty acids: 0.36%	insect infestation	HD (95% ethanol)	Aromatics: 5.12% Sesquiterpenes: 12.34% chromones: 31.62% Fatty acids: 23.81%
FD (20 months)	HD	Aromatics: 1.52% Sesquiterpenes: 32.02% Fatty acids: 0.45%	insect infestation	SE (95% ethanol)	Aromatics: 11.8% Sesquiterpenes: 7.72% chromones: 21.68% Fatty acids: 18.72%
Wild (unknown)	HD	Aromatics: 2.34-2.98% Sesquiterpenes: 42.35-71.48% Fatty acids: 0.36-0.35%	insect infestation	SE (95% ethanol)	Aromatics: 9.68% Sesquiterpenes: 31.58% chromones: 36.48% Fatty acids: 20%
BC1 (unknown)	HD	Aromatics: 0.62% Sesquiterpenes: 49.62%	insect infestation	MAI (95% ethanol)	Aromatics: 11.02% Sesquiterpenes: 21.6% chromones: 30.81% Fatty acids: 25.57%
BC2 (unknown)	SE	Aromatics: 12.48% Sesquiterpenes: 22.79% chromones: 29.42%	insect infestation	MAI (95% ethanol)	Aromatics: 11.02% Sesquiterpenes: 21.6% chromones: 30.81% Fatty acids: 25.57%
unknown	SE	Aromatics: 0.23-0.19% Sesquiterpenes: 9.35-26.12% chromones: 23.35-32.29% Fatty acids: 0-0.38%	insect infestation	MAI (95% ethanol)	Aromatics: 11.02% Sesquiterpenes: 21.6% chromones: 30.81% Fatty acids: 25.57%
unknown	HD	Sesquiterpenes: 34.91-32.28% Fatty acids: 1.79-2.82%	boiling 100 months	HD	Aromatics: 0.98% Sesquiterpenes: 90.28% chromones: 0.8%
unknown	HD	Aromatics: 2.81-6.38% Sesquiterpenes: 37.96-75.42% chromones: 0-0.28% Fatty acids: 0-16.29%			
FD (year)	HD	Aromatics: 2.34-12.47% Sesquiterpenes: 61.38-72.22% Fatty acids: 6.57-8.88%			

Figure 14 Méthode d'induction de Calambac, d'extraction de l'HE et composants majoritaires retrouvés dans différentes espèces d'*Aquilaria*.

HD : Hydrodistillation SE : Extraction à fluide supercritique  
SE : Extraction via solvant par Soxhlet  
MAI : Extraction par micro-ondes

D'après Chen *et al*

D'après une revue de la littérature de 2022 de Chen *et al.*<sup>81</sup>, une présence majoritaire de **sesquiterpènes, 2-(2-phenylethyl)chromones, des molécules aromatiques à faible poids moléculaire et des acides gras** est retrouvée dans l'HE de Calambac. L'espèce de laquelle la résine est extraite ainsi que la méthode d'extraction fait varier la composition (**Figure 14**). L'hydrodistillation est peu efficace en rendement, avec une majorité de sesquiterpènes extraits, peu d'acides gras et de molécules aromatiques. Une extraction via éthanol permet d'obtenir une quantité plus importante de composés aromatiques de bas poids moléculaire et de chromones. Enfin, l'extraction via l'utilisation d'un fluide supercritique ou de micro-ondes semble être d'après les auteurs la plus efficace.



- Une grande quantité de **sesquiterpènes** est présente dans l'HE de Calambac. Plus de 210 composés sont recensés dans la littérature scientifique. Ils ont notamment un rôle sur le système nerveux, une activité anti-inflammatoire, antibactérienne et antitumorale. <sup>82</sup> Wang *et al.* <sup>83</sup> analyse via chromatographie gazeuse couplée à un spectre de masse les molécules présentes dans l'HE de Calambac. Le gualol (**Figure 15**) est retrouvé à 14% de la fraction terpénoïde, suivie par le dehydrofakinone à 4% et l'aristolène à 3%.

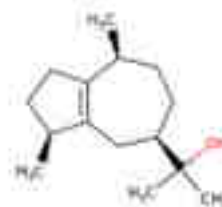


Figure 15 Gualol

- Les 2-(2-phenylethyl)**chromones** et ses dérivés sont des molécules qui ne sont pas retrouvés lors d'une hydrodistillation. Cette famille de composés a un effet anti-inflammatoire, neuroprotecteur, une activité acétylcholinestérasique et un impact sur la neurotransmission. (**Figure 16**) <sup>84</sup>

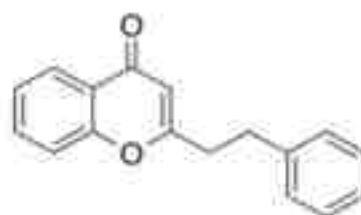


Figure 16  
2-(2-phenylethyl)chromone

- Les **composés aromatiques de bas poids moléculaire** sont des dérivés des chromones produits lorsque la résine est chauffée car aucune trace n'a été retrouvée dans le bois. Ces molécules sont responsables de l'odeur caractéristique et de l'effet sédatif du Calambac. L'agarotétrol est le composé principal (**Figure 17**). <sup>85</sup> La présence dans la fraction aromatique de 7-methyltridecane (11 %), 2,3,4,5-tetramethyltricyclo[3.2.1.0<sup>2,7</sup>]oct-3-ene (6%) est aussi observée par chromatographie gazeuse. <sup>83</sup>

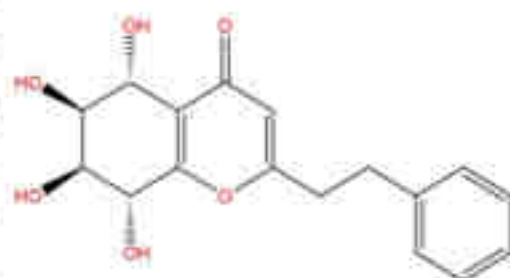


Figure 17 Agarotétrol

- Des **acides gras** sont retrouvés dans l'HE de Calambac. Leur quantité est un marqueur direct de qualité de l'extrait. Une étude de 2011 de Chen *et al.* <sup>86</sup> démontre que plus l'arbre est en bonne santé, plus l'HE est concentrée en acides gras, jusqu'à 59% d'acide palmitique. (**Figure 18**) Lors de la maturation de la résine au fil des années, la proportion en acide gras dans l'HE diminue au profit des sesquiterpènes et des chromones.



Figure 18 Acide palmitique.

#### d. Indications

Aucune monographie officielle de l'EMA n'est disponible. D'après des études provenant de la littérature scientifique, l'HE de Calambac a des effets :

- Anxiolytique
- Antidépresseur
- Sédatif et tranquillisant
- Hypnotique

Les effets observés sont majoritairement liés aux sesquiterpènes, responsables de l'inhibition de l'activité du système nerveux central et de l'activité antidépresseur. Les composés aromatiques volatiles sont quant à eux responsables de l'effet sédatif. <sup>81</sup> (Figure 19)



Figure 19 Rôle des sesquiterpènes et molécules aromatiques volatiles dans l'HE de Calambac.

D'après Chen *et al.*

#### e. Revue de la littérature

Aucune étude *in vitro* ni clinique n'existe pour l'HE de Calambac. Seules les études *in vivo* seront étudiées mais peu de données sont disponibles. La majorité des études sont publiées en Chine et ne sont pas consultables.

##### 1. *In vivo*

##### Comparaison de l'HE de Calambac par rapport au diazépam

En 2017, Wang *et al.* <sup>82</sup> étudie l'effet de l'HE de Calambac (Chémotype : Gualol (14,09%), dehydrofakinone (4,09%), Aristolène (4,06%)) sur les systèmes GABAergiques de souris. Une comparaison avec du diazépam, un agoniste des récepteurs GABA est effectuée. Cinq groupes distincts de 12 souris reçoivent une injection intrapéritonéale :

- Groupe contrôle : Tween 80 dilué.
- Groupe diazépam : Injection de diazépam (5mg/kg)
- Groupes Calambac : Injection d'HE de Calambac diluée dans du Tween 80 à 15 ; 30 et 60mg/kg

Chaque injection est effectuée aux jours 0 ; 7 et 14.

Les paramètres évalués sont : la distance totale parcourue, la vitesse moyenne de déplacement et le temps passé à se déplacer,

L'expérience (**Figure 20**) montre que :

- Groupe contrôle : pas de variation significative de la distance totale moyenne, le temps de déplacement et la vitesse moyenne au cours des jours.
- Groupe diazépam : Le diazépam a initialement diminué tous les paramètres à J0. Cependant, une accoutumance à la molécule est observée car une augmentation progressive des déplacements est visible, de façon supérieure au groupe témoin à J7 et J14.
- Groupes Calambac : Tous les paramètres ont diminués de façon dose dépendante avec le temps. Les injections répétées dans le temps n'ont pas montré d'effet d'accoutumance contrairement au diazépam.

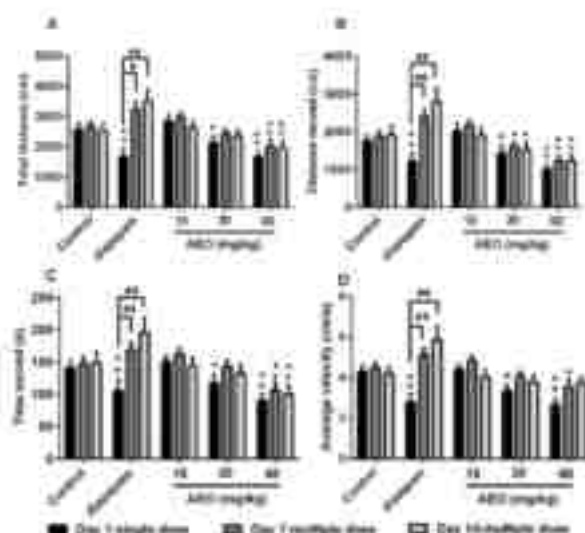


Figure 20. Effect of AED on locomotor activity of mice. (A) total distance, (B) distance moved, (C) time spent and (D) average velocity were recorded over a 30-min session, 30 days after intraperitoneal (i.p.) administration of AED (15, 30, and 60 mg/kg), diazepam (5 mg/kg) or saline. The results are presented as mean  $\pm$  SEM ( $n = 12$ , \* $p < 0.05$ , and \*\* $p < 0.01$  vs. control group at the same time; # $p < 0.05$  and ## $p < 0.01$  vs. corresponding group at the same date).

**Figure 20** Effet d'une injection intrapéritonéale d'HE de Calambac sur l'activité locomotrice de la souris en comparaison à du diazépam.

AED : HE de Calambac  
D'après Wang *et al.*

### Comparaison de l'HE de Calambac par rapport au diazépam et au pentobarbital

L'effet sédatif du pentobarbital a été évalué dans un second temps. Cinq groupes de douze souris sont conditionnés comme préalablement, à la différence qu'une injection intrapéritonéenne supplémentaire de pentobarbital, un barbiturique agoniste des récepteurs GABA, est effectuée 30 minutes après. Les paramètres sont différents et mesurent le taux d'induction du sommeil, le temps d'endormissement et la durée totale de sommeil.

Les résultats montrent que le groupe contrôle n'a aucune induction de sommeil mis à part à J1 après l'injection de pentobarbital à 25 mg/kg (10%). En comparaison, le taux d'induction de sommeil du groupe diazépam (90% à J1) et HE de Calambac (70 ; 75 et 90% en fonction des concentrations à J1) sont tous deux plus importants après injection du pentobarbital. Le temps d'endormissement n'a pas

significativement changé pour tous les groupes. Cependant, le temps total de sommeil a augmenté chez les groupes HE de Calambac de façon dose et temps dépendant. Une injection intrapéritonéale d'HE de Calambac de 60 mg/kg a quasiment le même effet sur la durée totale de sommeil qu'une injection intrapéritonéale de diazépam à 2 mg/kg.

L'hypothèse d'un agonisme GABA a été confirmée dans une troisième expérience où deux antagonistes des récepteurs GABA, le flumazénil et la bicuculline, sont injectés en plus du diazépam et pentobarbital (50 mg/kg) avec le même schéma d'expérience que précédemment. Le diazépam et l'HE n'ont eu aucun effet sur l'endormissement.

#### Effet anxiolytique - Test du labyrinthe

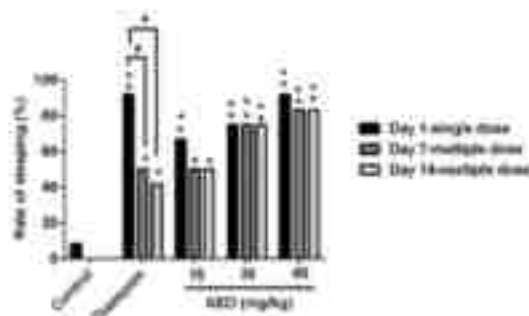
Dans une seconde étude de 2018<sup>57</sup>, les mêmes auteurs évaluent l'effet anxiolytique et antidépresseur de l'HE de Calambac. Des groupes de douze souris préalablement stressées sont soumises au test du labyrinthe durant cinq minutes. Le temps passé dans le labyrinthe, la distance parcourue et le nombre de fois qu'ils y entrent est évalué.

Trois groupes de souris (groupe sain, stressé et sous injection intrapéritonéale de 2,5 mg/kg de diazépam) sont comparés à trois autres groupes, dans lesquels une dose croissante d'HE de Calambac est injectée intrapéritonéalement (10 ; 20 ou 40 mg/kg).

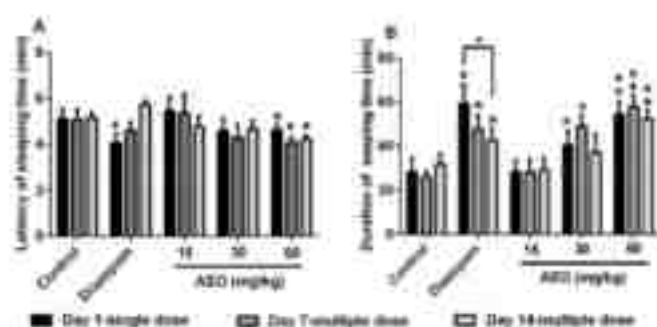
Les souris exposées à l'HE ont passé plus de temps dans le labyrinthe, parcouru plus de distance et sont davantage entrées que le groupe stressé. L'effet anxiolytique de l'HE de Calambac est similaire au groupe soumis à une injection de diazépam.

#### Effet antidépresseur - Test de nage forcée et cibles biologiques supposées

Dans un second test, des souris rendues dépressives sont forcées à nager. Un groupe témoin ne reçoit aucun traitement, un second reçoit une administration de paroxétine, un ISRS. En parallèle, plusieurs groupes reçoivent des doses croissantes d'HE de Calambac. Les résultats montrent que les souris dépressives sans traitement étaient les plus immobiles dans l'eau. Les groupes sous paroxétine et soumis



**Figure 5.** Effect of ASD on sedation-induced sleeping. ASD (10, 20, and 40 mg/kg), diazepam (2 mg/kg), or saline was administered i.p. 30 min before the pentobarbital sodium (20 mg/kg) i.p. injection. The results are presented as mean  $\pm$  SEM with  $n = 12$ . \*  $p < 0.05$  and \*\*  $p < 0.01$  vs. control group at the same time. #  $p < 0.05$  vs. the corresponding group at the same dose.



**Figure 6.** Effect of ASD on the hypnotic dose of pentobarbital-induced sleeping: (A) latency of sleeping time and (B) duration of sleeping time were recorded. ASD (10, 20, and 40 mg/kg), diazepam (2 mg/kg), or saline was administered i.p. 30 min before the pentobarbital sodium (20 mg/kg) i.p. injection. The results are presented as mean  $\pm$  SEM with  $n = 12$ . \*  $p < 0.05$  and \*\*  $p < 0.01$  vs. control group at the same time. #  $p < 0.05$  vs. the corresponding group at the same dose.

**Figure 21** Effet d'une injection intrapéritonéale d'HE de Calambac sur l'activité locomotrice de la souris en comparaison à du diazépam et du pentobarbital.

D'après Wang *et al.*

à l'HE de Calambac ont augmenté de façon significative et relativement semblable leur capacité à nager dans l'eau. Cette expérience laisse supposer à un effet antidépresseur de l'HE de Calambac chez la souris.

Plusieurs cibles biologiques sont mesurées par l'auteur et les valeurs sont comparées avec et sans injection intrapéritonéale d'HE de Calambac :

- La synthèse de **corticolibérine**, un peptide synthétisé dans l'hypophyse qui participe à la formation d'adrénocorticotrophine. Cette dernière stimule la sécrétion de glucocorticoïdes par les glandes surrénales et a un rôle majeur dans l'anxiété. Lors de l'injection d'HE de Calambac, la synthèse protéique de de la corticolibérine, son récepteur, et l'adrénocorticotrophine ont diminué dans le cortex cérébral et l'hippocampe des souris.
- Les quantités de **cytokines pro-inflammatoires** et de certaines interleukines (IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6) sont liées à l'anxiété et la dépression. Elles diminuent dans le sérum de souris préalablement stressées lors d'une injection d'HE de Calambac.
- Une partie de la **NO synthase**, un vasodilatateur et neurotransmetteur au niveau central, est synthétisé par le cortex cérébral lors de périodes d'anxiétés intenses chez la souris.<sup>88</sup> L'injection d'HE de Calambac diminue sa synthèse.

### 3. HE de YY (*Cananga odorata* Hook.F.&Thomson)

#### a. Origine géographique

L'YY est un arbre de la famille des Annonacées qui signifie « fleur des fleurs » en un dialecte des Philippines. La plante pousse dans les régions d'Asie tropicale telles que l'Indonésie, les îles de l'océan Indien, les Philippines ou Madagascar. Les Comores sont les premiers producteurs mondiaux avec 50 à 70 tonnes d'HE par an, suivis de Madagascar et Mayotte.

D'une hauteur moyenne de 10 à 20m, l'arbre possède des branches tombantes sur lesquelles des feuilles, fleurs et fruits sont visibles. (Figure 22) La floraison de la plante est maximale de décembre à avril, lors de la saison des pluies.

L'YY est utilisé traditionnellement en Asie du Sud pour traiter diverses pathologies telles que le paludisme, l'asthme, les pneumonies ou les douleurs stomachales. L'HE des fleurs de YY est aussi utilisée traditionnellement pour ses propriétés antidépresseives et euphorisantes.<sup>89,90</sup>



Figure 22 Fleurs de l'YY.

D'après Parrotta *et al.*

## b. Partie de la plante utilisée

L'extraction de l'HE de YY se fait via hydrodistillation ou à la vapeur des fleurs, récoltées à la main et transformées le jour même. Le rendement est estimé à 2L d'HE pour 100 kg de fleurs et son prix de vente est situé entre 5€ et 14€ les 10 mL.<sup>91</sup>

De la fleur émane une forte odeur aromatique décrite comme fleurie, délicate et fruitée. Son utilisation est souvent retrouvée en cosmétique, en alimentation pour donner du goût, dans des huiles de massage, du parfum ou des bougies parfumées.

Depuis quelques dizaines d'années, des études plus poussées ont déterminé précisément la composition chimique de l'HE et les propriétés biologiques liées à son utilisation.<sup>90</sup>

## c. Chémotype

La composition chimique de l'HE d'YY est bien identifiée. Plusieurs chémotypes existent, majoritairement de Madagascar, les Comores et Mayotte et sont probablement liés aux méthodes de culture et au climat.<sup>92</sup> D'après une revue de Tan *et al.*<sup>90</sup>, plus de 80 composés ont été identifiés via chromatographie gazeuse couplée à un spectromètre de masse en différentes proportions selon les méthodes d'extraction, le temps d'extraction et l'origine de la plante. De façon générale, les composés retrouvés sont des mono et sesquiterpènes, benzénoides, acétates, benzoates et des phénols.<sup>93</sup>

Deux types de molécules sont retrouvés, les composés oxygénés et hydrogénés.

### Dans la fraction oxygénée :

Le linalol est retrouvé majoritairement (28%) et est responsable de l'odeur caractéristique de la fleur, suivi par la présence de p-méthylanisole (13%). L'acétate de géranyle (10%) et le benzyle de géranyle (6%) sont quant à eux responsables de l'odeur fruitée et fleurie de l'HE. (Figure 23)



Figure 23 Principaux constituants présents dans la fraction oxygénée de l'HE de YY.

Dans la fraction hydrogénée : La présence de monoterpènes et sesquiterpènes est majoritairement retrouvée, avec le  $\beta$ -caryophyllène (32%) et le germacrène D (31%) comme composés majeurs. (Figure 24)

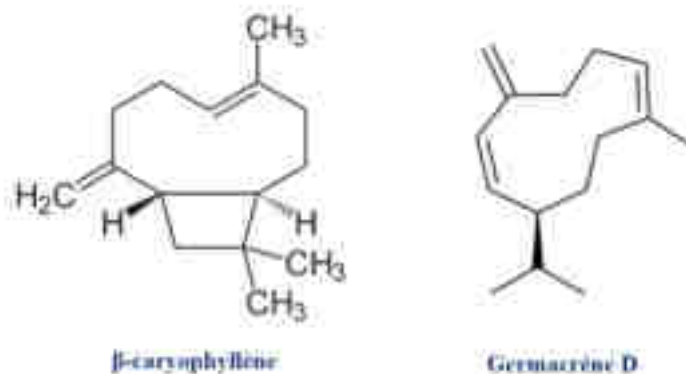


Figure 24 Principaux constituants présents dans la fraction hydrogénée de l'HE de YY.

#### d. Indications

Aucune monographie de l'EMA n'est disponible pour cette HE. Traditionnellement, l'HE de YY est utilisée dans plusieurs pays d'Asie du Sud-pour les propriétés suivantes :<sup>90</sup>

- Augmentation de l'euphorie
- Diminution de l'anxiété
- Relaxante et Sédative
- Antidépresse
- Antihypertensive

#### e. Revue de la littérature

##### i. In vivo

- a) Effet d'une inhalation d'HE de YY chez des souris préalablement rendues anxieuses (Zhang *et al.*,<sup>94</sup>)

L'auteur évalue l'effet d'une inhalation d'HE de YY provenant de Madagascar (Chémotype : Benzoate de benzyle (20,25%), Linalol (11,00%), Salicylate de benzyle (9,53%)). Des souris sont préalablement rendues anxieuses avec une administration intrapéritonéale d'une solution saline d'un agoniste sérotoninergique m-CPP à des doses comprises entre 1 mg/kg et 4 mg/kg. Afin d'évaluer l'effet anxiolytique, des concentrations d'HE de YY à 0,1% ; 1% et 10% v/v sont diluées avec du Tween 80. Les souris sont aléatoirement réparties dans quatre groupes et soumis à une inhalation de 20 minutes soit de Tween 80, soit à une des trois concentrations en HE de YY.

En comparaison, du diazépam dilué en solution saline à 10 mL/kg est administré par voie intrapéritonéale chez un groupe de souris témoin pour comparer l'effet anxiolytique de l'HE.

Plusieurs tests sont ensuite effectués :

**Une évaluation du comportement des souris** (8 à 12 souris/groupe) via le test du labyrinthe durant cinq minutes. Les souris les plus anxieuses n'explorent pas et restent dans les bras fermés du labyrinthe. Lors d'une inhalation d'HE de YY, le temps passé dans les bras ouverts a augmenté, passant de 20 secondes pour le groupe témoin à 60 secondes pour une concentration en HE de 10%. Le nombre d'entrée dans les bras ouverts a aussi augmenté et passe de 6% pour le groupe témoin à 25% pour une concentration en HE de 1%. Enfin, une augmentation significative du nombre d'entrées dans le labyrinthe (12% vs 22% pour le groupe avec l'HE diluée à 10%) et du temps passé dans les bras ouverts (8% vs 29% pour le groupe avec l'HE diluée à 10%) est observée. Le temps passé dans les bras fermés du labyrinthe n'a pas beaucoup diminué (150s vs 120s pour le groupe avec l'HE diluée à 0,1%). (Figure 25)

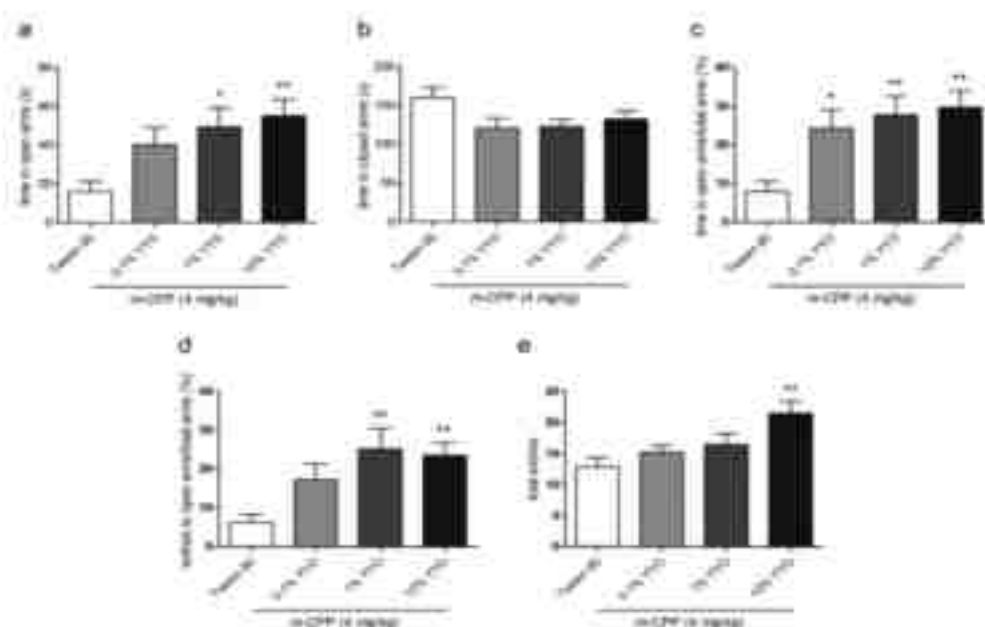


Figure 25 Analyse de l'anxiété des souris en fonction de la concentration en HE de YY (YYD) lors d'une inhalation chez des souris préalablement exposées à du m-CPP et soumises au test du labyrinthe.

**Un prélèvement de l'hippocampe et du cortex pré frontal des souris** (6-7 souris/groupe) est effectué sur les souris soumises au test du labyrinthe. Les auteurs ont quantifié le 5-HT et son métabolite de dégradation 5-HIAA par chromatographie liquide. Trois groupes sont comparés. Dans un premier, les souris sont exposées à Tween 80 uniquement, une injection intrapéritonéale de diazépam (2 mg/kg) est effectuée dans un second et dans un troisième, les souris sont exposées à une inhalation d'HE de YY à 1%. D'après l'auteur, une augmentation de 5-HT dans ces zones cérébrales serait liée à une augmentation de la synthèse de corticostérone et donc une augmentation de l'anxiété. Dans les prélèvements, une diminution de la quantité de 5-HT est observée dans le cortex préfrontal lors de l'inhalation d'HE de YY à 1%, passant de 0,5 ng/mg pour le groupe témoin à 0,35 ng/mg de tissu. Le diazépam diminue très légèrement la quantité de 5-HT (0,45 ng/mg) et l'HE de YY est plus efficace. L'effet n'est cependant pas visible dans l'hippocampe et le métabolite de la sérotonine n'est pas modifié significativement. Le



ratio 5-HT/5HIAA a quant à lui légèrement augmenté dans le cortex préfrontal. (**Figure 26**) Ces résultats laissent supposer à un effet anxiolytique de l'HE de YY sur les souris.

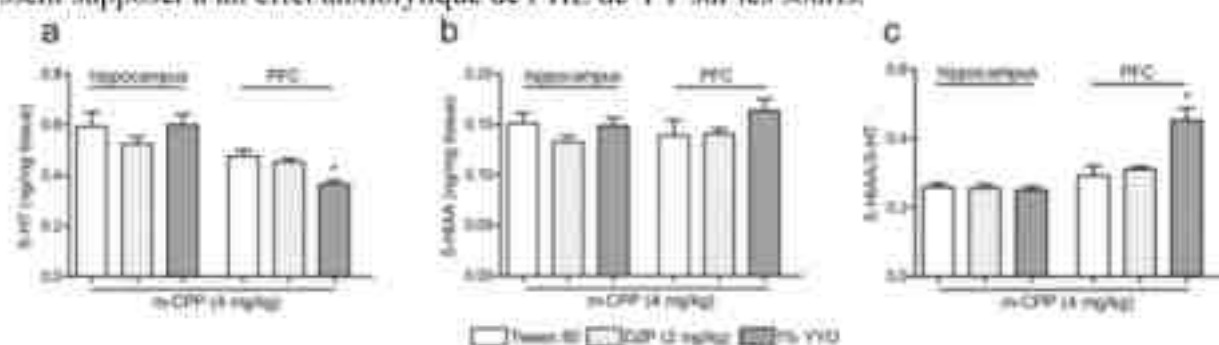


Figure 26 Effet sur la quantité de 5-HT et son métabolite chez des souris préalablement rendues anxieuses via m-CPP après inhalation d'HE de YY (YYO) en comparaison à l'administration de Diazepam (DZP) ou de Tween-80.

Un prélèvement de tissu cérébral des souris (8-12 souris/groupe), afin de déterminer le rapport protéine phosphorylée/protéine totale de ERK1/2, CREB et c-Fos, normalement augmentés après l'induction d'un stress chez la souris. Lors de l'inhalation d'HE de YY à 1%, une diminution significative de la phosphorylation de ERK1/2 dans l'hippocampe (1,0 vs 0,8 après inhalation) et le cortex préfrontal (1 vs 0,75 après inhalation) est observée. Aucune différence significative n'a été observée pour CREB et c-Fos.

Une quantification du taux de corticostérone sanguin (6 souris/groupe), marqueur de l'anxiété, via prélèvement sanguin et analyse par immunochromatographie.

L'administration de m-CPP a augmenté significativement le taux de corticostérone chez les souris exposées au Tween 80 (300 ng/mL vs 420 ng/mL après administration). Cependant, l'inhalation d'HE de YY diluée à 1% a permis de faire redescendre la concentration de corticostérone à une valeur légèrement inférieure à celle initiale (300 ng/mL vs 290 ng/mL après inhalation). (**Figure 27**)

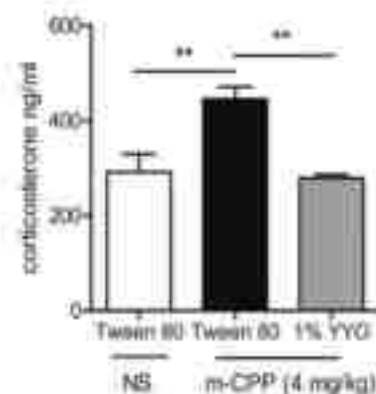


Figure 27 Taux de corticostérone sanguin (ng/mL) chez des souris témoins après injection d'une solution saline (NS) vs des souris anxieuses exposées à une inhalation d'HE de YY ou non.

Une inhalation d'HE de YY semble donc efficace chez la souris pour compenser un état anxieux induit. Lors de l'administration intrapéritonéale de diazépam, l'inhalation a montré des résultats similaires voire supérieurs de l'effet anxiolytique.

#### b) Evaluation des composés actifs de l'HE de YY (Zhang et al.)<sup>93</sup>

Afin de déterminer quels constituants de l'HE étaient responsables de l'effet anxiolytique, un criblage des composés majeurs présents dans l'HE de YY est testé sur les souris. Parmi ceux-ci, seuls trois ont montré un effet anxiolytique, le benzoate de benzyle, l'alcool de benzyle et le linalol. (**Figure 29**)

Des souris sont réparties en cinq groupes (7 à 12 souris/groupe) et sont, comme précédemment, exposées à une inhalation durant 20 minutes soit de Tween 80, soit à un des trois composés d'intérêt. Un dernier groupe reçoit une injection intrapéritonéale de diazépam (20 mg/kg).

Plusieurs expériences sont effectuées. Le **champ ouvert**, consiste à placer les souris dans une boîte illuminée et la distance totale d'exploration est mesurée. Le **test du labyrinthe** évalue plusieurs paramètres de comportements des souris à l'intérieur. Enfin, le « **light and dark box test** », dans lequel la souris est déposée dans une boîte avec des compartiments illuminés et sombres. Le pourcentage de temps passé dans la lumière est mesuré.

Les résultats du test en champ ouvert ne montrent pas de modification significative de la distance parcourue pour les trois composés.

Pour le test du labyrinthe cependant, les trois composés ont significativement augmenté le temps passé par les souris dans les bras ouverts par rapport au témoin, à la concentration de 2% de benzoate de benzyle (29,8% vs 42,1%), 0,45% d'alcool de benzyle (24,8% vs 43,55%) et 0,55% de linalol (33,4% vs 47,8%).

Enfin, pour le light and dark box test, le benzoate de benzyle (**Figure 28**) à 2% est le seul constituant qui a augmenté significativement le temps passé dans les zones illuminées (26,7% vs 40,4%).

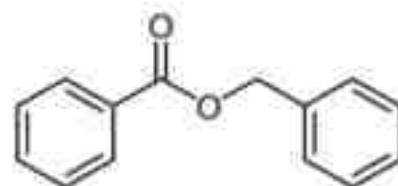


Figure 28 Benzoate de benzyle.

De façon générale, les composés actifs ont présenté une activité similaire au diazépam.

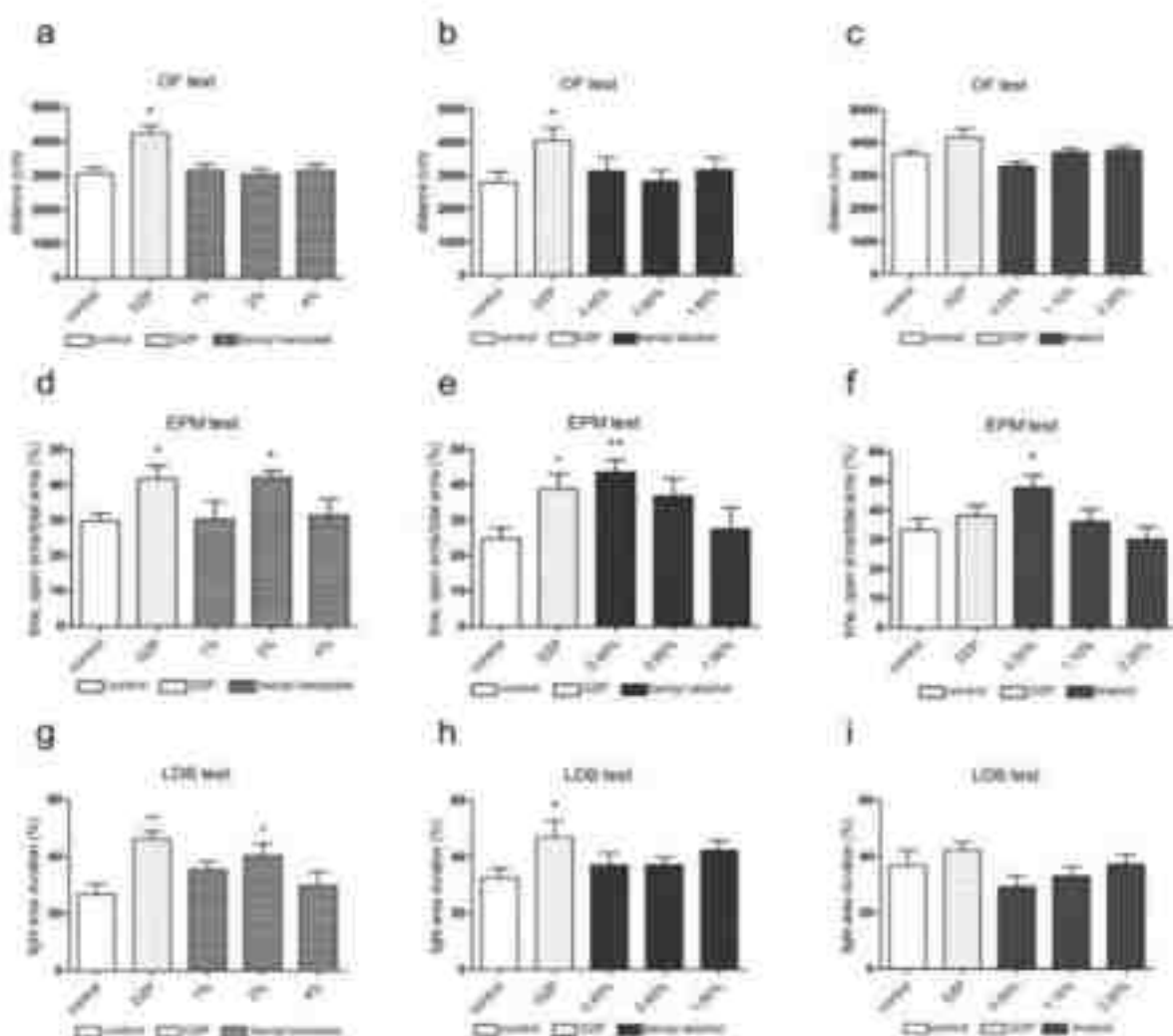


Fig. 4. Anxiolytic effects of three novel compounds of 110 on the mice. (a-c) Total duration of the mice explored in the OF test after the benzyl benzamide (a), benzyl decyl (b), and benzyl (c) exposures. (d-f) The time of the mice spent in open arms in EPM test after the benzyl benzamide (d), benzyl decyl (e), and benzyl (f) exposures. (g-i) The light arm duration in LBD test after benzyl benzamide (g), benzyl decyl (h), and benzyl (i) exposures. Values represent the mean  $\pm$  SD.  $n = 12$ . \* $p < 0.05$  vs. control group; \*\* $p < 0.01$  vs. control group. Horizontal ANOVA followed by a post hoc Tukey's test was used.

Figure 29 Effet anxiolytique du benzamide de benzyle, l'alcouyl de benzyle et le benzyl chez des souris.

D'après Zhang et al.

OF : champ ouvert EPM : Test du labyrinthe LBD : light and dark box test

## 2. Clinique

### a) Evaluation de paramètres biologiques après inhalation d'HE de YY - Volontaires sains (Hongratanaworakit *et al.*)

Table 1 Mean and SEM of physiological parameters of the control group and the experimental group

		C		E		Significant differences
		Trial 1	Trial 2	Trial 1	Trial 2	
SBP	Mean (SEM)	110.00 (3.44)	114.78 (3.32)	101.00 (3.34)	106.22 (3.30)	*
DBP	Mean (SEM)	67.90 (2.80)	72.90 (3.34)	62.00 (1.82)	62.50 (1.89)	**
HR	Mean (SEM)	74.84 (3.49)	75.14 (2.43)	73.20 (3.71)	68.38 (3.22)	**
RR	Mean (SEM)	16.01 (1.17)	15.01 (1.34)	15.36 (1.02)	15.67 (0.91)	NS
ST	Mean (SEM)	33.62 (0.71)	33.04 (0.79)	35.80 (0.98)	33.25 (0.94)	NS

C: control group, E: group using oil group, SBP systolic blood pressure, DBP diastolic blood pressure, HR pulse rate, RR breathing rate, ST skin temperature. Significant differences between the experimental group and the control group. NS: non-significant, \*significant at  $P < 0.05$ , \*\*significant at  $P < 0.005$ .

Table 2 Mean and SEM of self-evaluation of the control group and the experimental group

		C		E		Significant differences
		Trial 1	Trial 2	Trial 1	Trial 2	
AT	Mean (SEM)	20.91 (3.26)	20.36 (3.57)	37.80 (3.47)	25.86 (3.57)	**
Az	Mean (SEM)	46.77 (3.15)	45.14 (4.97)	43.18 (5.22)	34.41 (4.00)	**
C	Mean (SEM)	38.02 (4.84)	42.79 (4.78)	34.20 (4.80)	35.71 (6.30)	NS
R	Mean (SEM)	41.32 (6.28)	38.50 (5.64)	38.42 (3.90)	34.52 (7.34)	NS
M	Mean (SEM)	38.79 (2.80)	36.38 (4.42)	34.62 (4.14)	34.79 (5.18)	NS
V	Mean (SEM)	54.00 (2.72)	48.63 (5.46)	43.42 (6.10)	34.48 (6.11)	NS

C: control group, E: group using oil group, AT attentiveness, Az alertness, C calmness, R relaxation, M mood, V vigor. Significant differences between the experimental group and the control group. NS: non-significant, \*\*significant at  $P < 0.005$ .

Hongratanaworakit T, Buchhorn C. Evaluation of the... *Planta Med* 2006; 70: 632-638.

Figure 20 Valeurs moyennes et écart type (SEM) des paramètres biologiques et d'auto-évaluation de volontaires sains soumis à une inhalation d'un placebo ou à d'HE de YY durant 20 minutes.

Une auto-évaluation sur 24 volontaires sains est effectuée. Les sujets sont répartis dans deux groupes identiques et les tests sont effectués dans une pièce calme. Chaque participant est soumis soit à un placebo de l'HE de YY de fragrance proche, soit à de l'HE de YY (Chémotype : Benzoate de méthyle (34,00 %), 4-méthylanisole (19,82 %), Benzoate de benzyle (18,97 %)).

La première expérience (Trial 1) expose tous les participants au placebo de même fragrance que l'HE durant 20 minutes. Dans la seconde expérience (Trial 2), les volontaires sont soumis soit à une inhalation d'HE soit au placebo pendant 20 minutes. Plusieurs paramètres biologiques sont mesurés (Température de la peau, fréquence cardiaque, fréquence respiratoire, pression artérielle). Une auto-évaluation après chaque expérimentation par les volontaires de leur niveau d'attention, de relaxation, leur humeur et leur appréciation de l'odeur de l'HE est aussi effectuée via échelle visuelle analogique. Les résultats sont visibles en **Figure 30**.

Concernant les **paramètres biologiques**, une variation significative sur le système cardio vasculaire est observée. La pression artérielle systolique a augmenté dans le groupe n'ayant reçu que le placebo entre la première et la deuxième expérience (110 vs 114 mmHg). Une diminution est observée dans le groupe

ayant inhalé de l'HE de YY (107 vs 106 mmHg). De la même façon, la pression artérielle diastolique a augmenté chez le groupe placebo avant et après les deux expériences (67 vs 77 mmHg), mais n'a que très peu augmenté chez le groupe soumis à l'HE (62 vs 62,5 mmHg). Enfin, la fréquence cardiaque a augmenté légèrement chez le groupe placebo (74 vs 75 battements/minute) contre une diminution franche chez le groupe ayant inhalé l'HE (73 vs 68 battements/minute). Cela laisse supposer à un effet positif d'une inhalation d'HE de YY sur les valeurs hémodynamiques et un potentiel effet hypotenseur. Aucune modification significative n'a été observée vis-à-vis de la température de la peau et la fréquence respiratoire.

Concernant les **paramètres mesurés par auto-évaluation**, seuls l'attention et le niveau d'alerte ont été modifiés significativement entre les deux groupes. L'attention a augmenté chez le groupe placebo après la deuxième expérience (35 à 39) alors qu'une diminution franche est constatée chez le groupe soumis à l'HE (32 à 25). Le constat est semblable pour le niveau d'alerte, une faible diminution est visible chez le groupe placebo après la deuxième expérience (48 à 45). Pour le groupe soumis à l'HE, une très forte diminution est visible (43 à 24). Le niveau de calme, relaxation, humeur et vigueur ne montrent pas de différence significative. L'inhalation montre donc un intérêt sur les niveaux d'attention et d'alerte des patients.

b) Evaluation du niveau d'anxiété après inhalation d'HE de YY - Patients hospitalisés en neuroradiologie (Sriboonlert *et al.* <sup>35</sup>)

L'effet anxiolytique de l'HE de YY (Chémotype : Germacrène-D (17,27%), Acétate de benzyle (11,29%),  $\alpha$ -farnésène (9,62%), Linalol (8,60%)) est évalué chez 44 patients adultes hospitalisés pour la première fois en neuroradiologie en Thaïlande. Un essai randomisé a placé équitablement les patients soit dans un groupe pour lequel deux gouttes d'HE sont appliquées sur un papier absorbant collé sur l'épaule durant 12h, soit dans un groupe placebo dans lequel seule de l'eau distillée est déposée sur le papier.

A la fin des 12h, un prélèvement salivaire mesure le taux de cortisol salivaire et d'alpha-amylase, deux marqueurs physiologiques du niveau d'anxiété, (Figure 31)

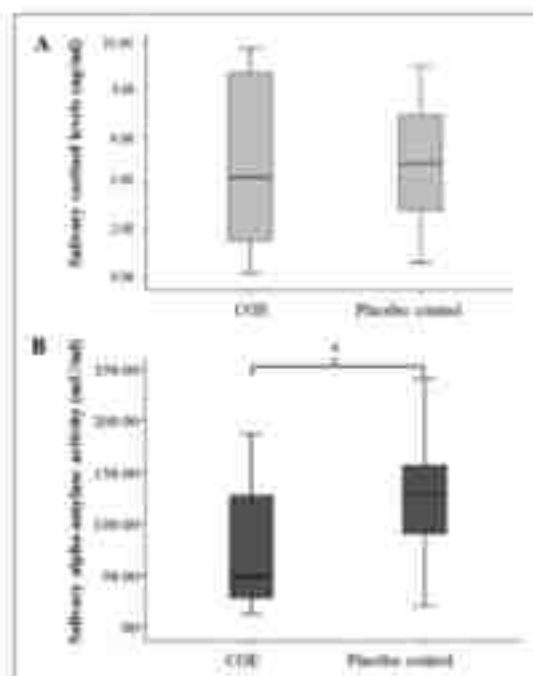


Figure 2. The effect of CDE and placebo on the salivary cortisol levels (A) and the salivary alpha-amylase activity (B). N = 22 patients/group. \* Significant difference compared between groups, p-value < .05.

Figure 31 Taux de cortisol et alpha-amylase salivaire chez un groupe exposé à l'HE de YY (CDE) et un groupe placebo.

Le taux de cortisol salivaire ne montre aucune différence significative entre le groupe HE et le groupe placebo. Cependant, pour le taux d'alpha-amylase, une diminution significative est observée pour le groupe HE (48,88 mU/mL), par rapport au groupe placebo (128,43 mU/mL). L'HE de YY semble induire physiologiquement une diminution de l'anxiété.

Le **Spielberger State-Trait Anxiety Inventory (STAI)** est utilisé pour mesurer le niveau d'anxiété à un instant T et global des patients via 40 questions d'auto-évaluation. La détermination de l'anxiété-trait (STAI-Trait), correspond à l'anxiété perçue à l'instant T par l'individu et l'anxiété-état (STAI-State) correspondant à l'anxiété globale. Chaque trait est noté via des questions gradées entre 20 et 80. Le questionnaire est posé aux patients sous supervision avant et après l'exposition à l'HE (**Figure 32**).

Aucune différence significative n'est visible pour le STAI-State. Concernant le STAI-Trait, une diminution plus importante est observée pour le groupe soumis à l'HE (15,66% +/- 15,89%) par rapport au placebo (7,31 +/- 16,62%).

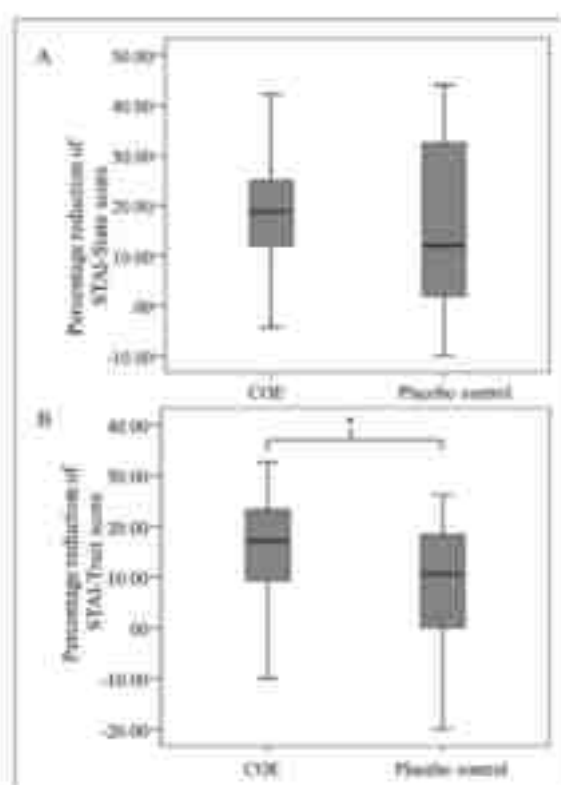
La mesure des **paramètres hémodynamiques** (Fréquence cardiaque, pression artérielle systolique et diastolique) est mesurée avant l'application de l'HE et après la fin de l'expérimentation. Aucune différence significative chez les deux groupes n'a été observée.

L'HE de YY montre donc un effet positif sur la réduction de l'anxiété chez des patients hospitalisés, biologiquement et cliniquement. Son utilisation en inhalation dans des établissements de santé pourrait être intéressante pour réduire l'anxiété et le stress d'une hospitalisation.

## 4. HE de Néroli (*Citrus aurantium* L.)

### a. Origine géographique

L'oranger amer ou bigaradier, de son nom latin *Citrus aurantium* L. (CA), est un arbre de la famille des Rutacées qui pousse majoritairement en Asie du Sud-est. Il est largement cultivé en Inde et probablement importé dans le pourtour méditerranéen par les Arabes au IX<sup>e</sup> siècle. L'arbre a ensuite été emporté en Amérique par les Européens et pousse aujourd'hui dans de nombreux pays d'Amérique latine.<sup>98</sup>



**Figure 4.** The effect of COE and placebo on the percentage reduction of (A) STAI-State score and (B) STAI-Trait score. N=22 patients/group. \*Significant difference compared between groups, p-value < .05.

**Figure 32** Variation du STAI-state et STAI-trait chez des patients exposés à une inhalation d'HE de YY ou à un placebo.

Le bigaradier est issu d'une hybridation entre le pamplemousse (*Citrus maximo*) et la mandarine sauvage (*Citrus recutita*).<sup>99</sup> Le fruit est très souvent utilisé pour son goût amer et acidulé dans l'alimentation ou pour son odeur en cosmétique. Toutes les parties de la plante sont utilisées traditionnellement en Asie pour traiter de nombreuses pathologies bactériennes, digestives, et pulmonaires ou pour ses propriétés antihypertensives et sédatives.

L'arbre mesure de 3 à 10m à l'âge adulte et possède des feuilles pouvant aller jusqu'à 15 cm, des fleurs blanches desquelles émane une odeur agréable ainsi que des fruits communément appelées oranges amères, comestibles à chair orange. (Figure 33)<sup>98</sup>



Figure 33 *Citrus aurantium* L.

Source : Franz Eugen Köhler

#### b. Partie de la plante utilisée

Au XVII<sup>e</sup> siècle, Marie-Anne de la Trémoille, diplomate Française, s'installe en Italie et épouse un noble issu d'une province romaine, Nerola, prenant ainsi le titre de princesse de Nerola. Elle utilise l'essence de fleurs de l'orange amère pour parfumer ses habits et très rapidement, devant la popularité de la fragrance, elle appose le nom de « Néroli » à l'essence. Le terme « Néroli » ne désigne donc pas une partie de la plante à proprement parler, mais l'HE issue de l'hydrodistillation des fleurs de l'orange amère.<sup>100</sup>

Chaque année dans le monde est produite entre 4500 et 6500 tonnes d'HE de Néroli. Toutefois, le rendement de la fleur via une hydrodistillation est très faible, de l'ordre de 0,1% m/m. Le prix au kilo de l'HE varie entre 2500 et 6000 € et un flacon se vend en officine en moyenne aux alentours de 50€/5 mL en fonction des fournisseurs.<sup>101</sup>

#### c. Chémotype

##### i. Provenant de Tunisie

En 2012, une étude de Ammar et al.<sup>102</sup> a permis une caractérisation de la composition chimique d'HE de Néroli provenant de la région de Cap Bon en Tunisie. Les fleurs ont été récoltées en mai 2009 et l'extraction effectuée par hydrodistillation.

33 composants ont pu être identifiés avec une majorité de monoterpènes (50,3%) et de sesquiterpènes (30,2 %). (Tableau 4) (Figure 34)

Tableau 4 Principaux composés monoterpéniques et sesquiterpéniques retrouvés dans l'HE de Nérfli provenant de Tunisie.

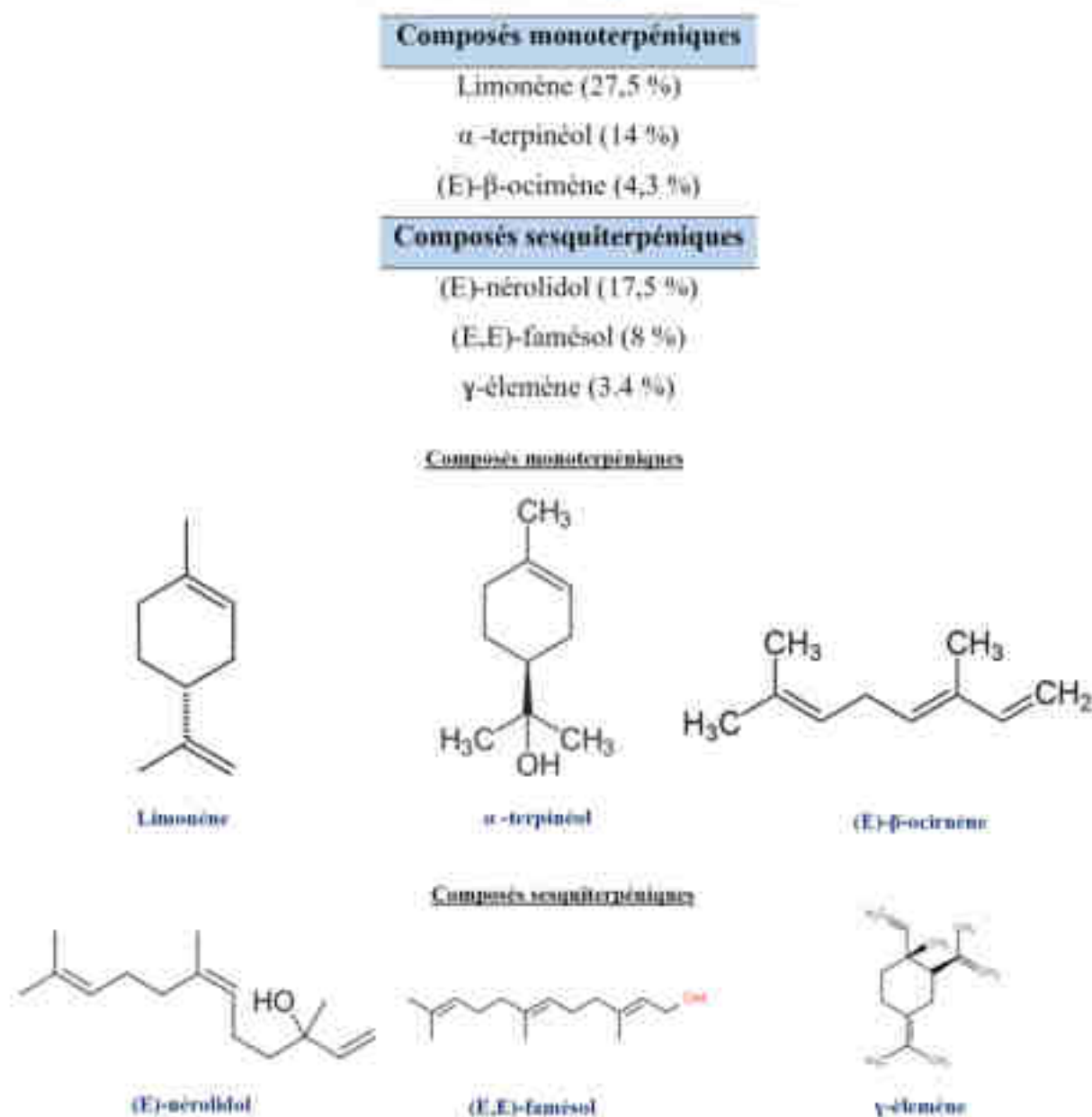


Figure 34 Composés monoterpéniques et sesquiterpéniques majeurs dans l'HE de Nérfli provenant de Tunisie.

## 2. Provenant d'Egypte

Une étude de Bonaccorsi *et al.*<sup>100</sup> a analysé cinq échantillons Egyptiens d'HE extraites à différentes périodes de l'année (début mars à fin avril 2009), par hydrodistillation ou distillation à la vapeur. 86 composants ont pu être isolés. (Figure 35)



Sample	Description	1	2	3	4	5
1	hydrodistilled from Egypt (2008)					
2	steam-distilled March 23 <sup>rd</sup> 2009					
3	steam-distilled March 28 <sup>th</sup> 2009					
4	steam-distilled April 7 <sup>th</sup> 2009					
5	steam-distilled April 9-11 <sup>th</sup> 2009					
	Sum of uncorrected % of peak areas					
<b>HYDROCARBONS</b>		<b>21.79</b>	<b>24.95</b>	<b>23.97</b>	<b>22.87</b>	<b>20.10</b>
Monoterpene		20.67	24.16	22.76	20.99	18.30
Sesquiterpene		1.09	0.74	1.17	1.52	1.77
Aliphatic		0.03	0.05	0.04	0.06	0.03
<b>ALDEHYDES</b>		<b>0.26</b>	<b>0.16</b>	<b>0.22</b>	<b>0.25</b>	<b>0.26</b>
Monoterpene		0.10	0.05	0.08	0.10	0.10
Sesquiterpene		0.16	0.14	0.14	0.15	0.16
<b>KETONES</b>		<b>0.09</b>	<b>0.09</b>	<b>0.08</b>	<b>0.11</b>	<b>0.09</b>
Monoterpene		0.05	0.05	0.05	0.07	0.05
Aliphatic		0.04	0.03	0.03	0.04	0.04
<b>ALCOHOLS</b>		<b>69.72</b>	<b>59.58</b>	<b>58.68</b>	<b>57.81</b>	<b>58.19</b>
Monoterpene		65.21	57.17	56.14	54.07	53.17
Sesquiterpene		4.49	2.39	2.52	3.71	4.99
Aliphatic		0.02	0.02	0.02	0.03	0.03
<b>ESTERS</b>		<b>6.88</b>	<b>13.30</b>	<b>15.55</b>	<b>17.55</b>	<b>19.35</b>
Monoterpene		6.83	13.36	15.32	17.50	19.30
Sesquiterpene		0.04	0.02	0.02	0.05	0.05
Aliphatic		0.01	0.01	0.01	0.02	0.02
<b>OXIDES + ETHERS</b>		<b>0.22</b>	<b>0.30</b>	<b>0.32</b>	<b>0.37</b>	<b>0.34</b>
<b>OTHERS</b>		<b>0.10</b>	<b>0.14</b>	<b>0.16</b>	<b>0.14</b>	<b>0.10</b>
<b>ALL</b>		<b>99.06</b>	<b>98.60</b>	<b>98.98</b>	<b>98.90</b>	<b>98.43</b>

### Alcools (58-69%)

#### Monoterpéniques

Linalol (44-53%)

$\alpha$ -terpinéol (5-6 %)

Géraniol (3-4 %)

#### Sesquiterpéniques

(E)-nérolidol (2-5%)

### Hydrocarbures (20-24%)

#### Monoterpènes

Limonène (8-12%)

(E)- $\beta$ -ocimène (3-5%)

$\beta$ -pinène (2-4%)

#### Sesquiterpènes

$\beta$ -caryophyllène (0.6-0.9%)

### Esters (6-19%)

Acétate de linalyle (2-15%)

Acétate de géranyle (3%)

Acétate de néryle (1,5%)

Figure 35 Composition des différents échantillons d'HE de Nérolé provenant d'Egypte en fonction de la période et du type d'extraction.

D'après Bonaccorsi *et al.*

L'HE de Nérolé provenant d'Egypte varie par rapport à celle de Tunisie. Trois types de composés sont majoritairement retrouvés, les alcools monoterpéniques et sesquiterpéniques (58-69%), les hydrocarbures (monoterpènes et sesquiterpènes) (20-24%) et les esters (6-19%). Une faible présence d'oxydes, éthers, aldéhydes et cétones est aussi retrouvée.

Pour les **alcools**, le linalol est majoritairement retrouvé dans les alcools monoterpéniques, de façon plus importante via hydrodistillation (44-53%), suivi par l' $\alpha$ -terpinéol (5-6 %) et le géraniol (3-4 %). Pour les alcools sesquiterpéniques, l'(E)-nérolidol est le composé principal (2-5%).

Viennent ensuite les **hydrocarbures** composés de monoterpènes et sesquiterpènes. Les monoterpènes restent majoritaires avec le limonène (8-12%), souvent retrouvé dans les agrumes, l'(E)- $\beta$ -ocimène (3-5%) et le  $\beta$ -pinène (2-4%).

Enfin, les **esters**, dans lesquels la présence d'acétate de linalyle (2-15%), acétate de géranyle (3%) et acétate de néryle (1,5%) est observée.

### 3. Comparaison des chémotypes Tunisien et Egyptien

Plusieurs molécules précédemment vues dans les HE étudiées telles que le linalol et l'acétate de linalyle ont déjà prouvé leur effet anxiolytique. Cependant, une forte variation de composition est observée. L'origine géographique joue un rôle dans cette disparité. La présence de linalol et d'acétate de linalyle est retrouvée en Egypte. Cela n'est pas le cas pour le chémotype Tunisien, où le limonène et l' $\alpha$ -terpinéol y sont majoritaires. Ces composés sont aussi retrouvés en Egypte mais dans des proportions moins importantes. Pour le reste, tous les composés retrouvés dans le chémotype Tunisien sont retrouvés dans celui Egyptien, à l'exception du  $\gamma$ -élémentène.

La composition de l'HE de Néroli est donc sensible aux différences géographiques, à la période de récolte et la méthode d'extraction utilisée.

#### d. Indications

Aucune monographie n'est disponible sur l'EMA concernant l'utilisation de l'HE de Néroli. Cependant, la littérature scientifique s'accorde sur les propriétés :

- Sédatif
- Calmant
- Facilitatrice du sommeil
- Anxiolytique
- Amélioratrice du sentiment de bien être

Son utilisation peut se faire en diffusion, application locale diluée dans une huile végétale ou voie orale, l'odeur agréable est positivement perçue par l'utilisateur. <sup>104</sup>

#### e. Revue de la littérature

##### 1. *In vivo*

##### a) Inhalation d'HE de Néroli – Gerbilles (Chen *et al.* <sup>105</sup>)

L'activité motrice et le niveau d'anxiété de gerbilles est évalué. Elles sont exposées soit à une inhalation d'HE de Néroli provenant du Maroc, soit à une injection intrapéritonéale d'alprazolam (Xanax<sup>®</sup>) à 0,05 mg/kg ou 0,1 mg/kg, diluée dans une solution saline. L'alprazolam est une benzodiazépine agissant comme agoniste des récepteurs GABA. L'HE de Néroli est diffusée par nébulisation en ajoutant 100  $\mu$ L à de l'eau.

**L'activité locomotrice** est évaluée en plaçant les gerbilles 30 minutes dans une boîte exposée à l'obscurité et recouverte d'un tissu pour les isoler de l'environnement extérieur.

Les gerbilles qui se déplacent le plus sont les plus anxieuses. Les animaux sont séparés en trois groupes de 12. Un groupe contrôle ne subit aucun traitement, un groupe est exposé à une inhalation d'HE et un groupe reçoit une injection intrapéritonéale de Xanax® à 0,1 mg/kg. Le groupe soumis à l'inhalation est placé durant 30 minutes dans une boîte fermée avant l'expérience.

Une diminution progressive de la distance parcourue est visible pour tous les groupes au cours du temps (Figure 36). De façon générale, une diminution significative de la distance parcourue est visible pour le groupe soumis à l'HE de Néroli ou au Xanax® (Respectivement 189m et 169m) par rapport au contrôle (280m). Soit une diminution de 33% pour le groupe Néroli et 40% pour le groupe Xanax®.

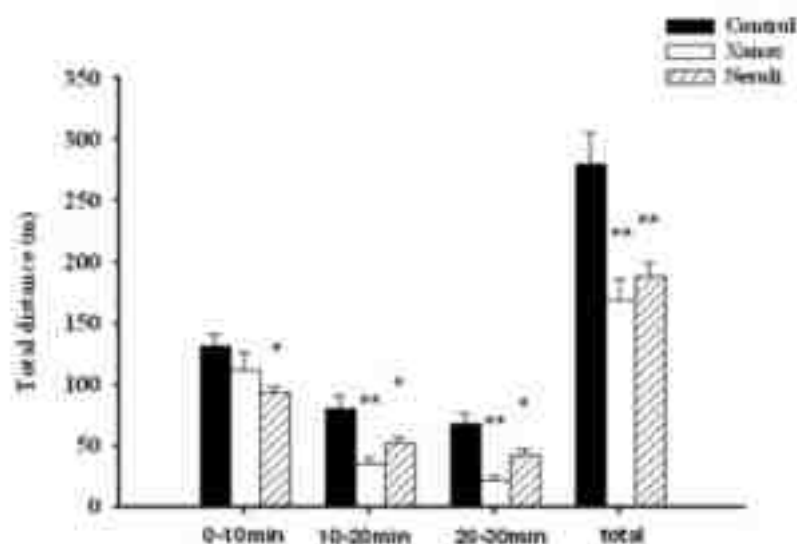


Figure 36 Distance totale des gerbilles placées dans une boîte fermée durant 30 minutes après inhalation d'HE de Néroli ou injection intrapéritonéale de Xanax®.

Xanax®: 0,1 mg/kg \*;  $p < 0,05$  \*\*;  $p < 0,01$

Un test de nage forcé est effectué durant 30 minutes afin d'évaluer l'état anxieux de l'animal. Les gerbilles sont placées dans un récipient rempli d'eau. Les animaux les plus anxieux ou déprimés resteront passifs et ne tenteront pas de nager.

Les gerbilles sont séparées en quatre groupes de 8, un groupe contrôle ne subissant aucun traitement, un groupe soumis à une inhalation d'HE et deux groupes où une injection intrapéritonéale de Xanax® à 0,05 mg/kg ou 0,1 mg/kg est effectuée. Le groupe soumis à l'inhalation est placé la nuit précédant l'expérience dans une boîte fermée et exposé à une nébulisation de 2 heures d'HE de Néroli.

Une augmentation significative de 91% du temps de nage est visible pour le groupe soumis à l'HE de Néroli, par rapport au contrôle (439s vs 228s). (Figure 37) Cet effet est similaire avec les deux groupes soumis au Xanax® (Augmentation respective

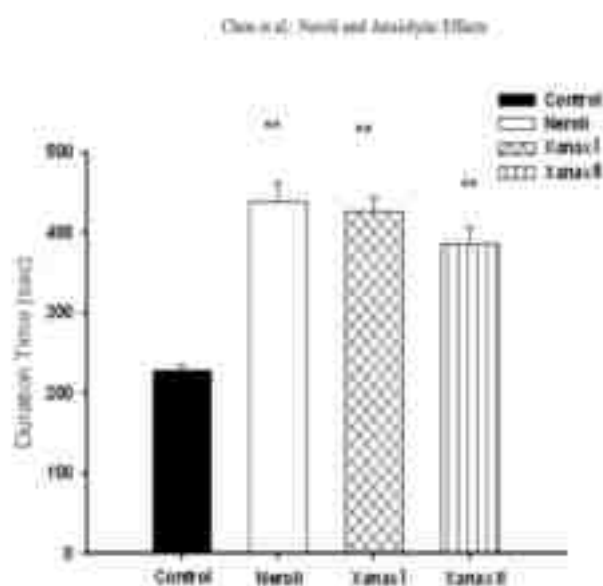


Figure 37 Temps de nage des gerbilles soumises au test de nage forcé durant 30 minutes après inhalation d'HE de Néroli ou injection intrapéritonéale de Xanax®.

Xanax I: 0,05 mg/kg Xanax II: 0,1 mg/kg  
\*\*;  $p < 0,01$

de 82% et 62% par rapport au contrôle pour Xanax® I et II) et est semblable à l'inhalation d'HE pour une concentration de 0,05 mg/kg (427s vs 439s pour l'inhalation d'HE).

Le test de nage forcée et d'activité locomotrice montrent donc une diminution significative de l'anxiété après une inhalation d'HE de Néroli. Cette action anxiolytique est comparable à une injection intrapéritonéale de Xanax®.

#### b) Injection intrapéritonéale d'HE de Néroli – Souris (Khosravi *et al.*, 106)

Khosravi *et al.*, 106 a recherché si les mécanismes biologiques associés à l'effet anxiolytique de l'HE de Néroli étaient liés au récepteur GABA. Pour cela, 84 souris mâles albinos ont été librement soumises durant cinq minutes au test du labyrinthe. L'effet anxiolytique est évalué en mesurant le pourcentage d'entrée et de temps passé dans les bras ouverts par rapport aux bras fermés.

Une injection intrapéritonéale d'HE de Néroli diluée dans de l'huile d'olive à 0,5 % ; 2,5% ou 5% une fois par jour pendant cinq jours est effectuée aux souris exposées à l'HE.

Pour comparer l'effet anxiolytique lié au récepteur GABA, du diazépam à 0,1 mg/kg, dilué dans une solution saline, est injecté à différents groupes de souris, soit traités par injection intrapéritonéale d'HE de Néroli, soit en comparaison unique.

#### Temps passé dans les bras ouverts

Une variation significative est observée chez les groupes HE Néroli 2,5% et 5% par rapport au groupe contrôle. (Respectivement 80% et 90% vs 40%). L'effet semble concentration dépendant et est le plus important pour l'HE de Néroli à 5%. **(Figure 38 haut)**

Lors d'une injection unique de diazépam sans HE, une variation significative est observée par rapport au groupe contrôle (95% vs 40%). Chez les groupes de souris exposées à l'HE de Néroli et au diazépam, l'effet n'est pas cumulatif et est moins important que

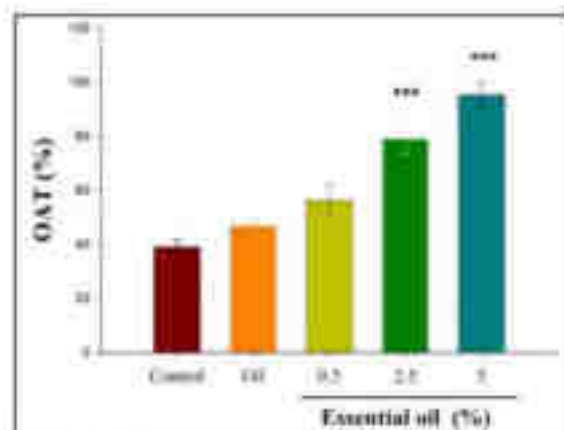


Figure 37. Effect of Citrus aurantium L. essential oil on experimental groups (in control essential oil of Citrus aurantium L. at doses of 0.5, 2.5, and 5 percent), control and saline group (control olive oil) on the percent time spent in open arms. Mean  $\pm$  S.E.M.  $n = 6$ . \*\*\* $P < 0.001$  versus control and saline groups. OAT (%) is the percent time spent in open arms.

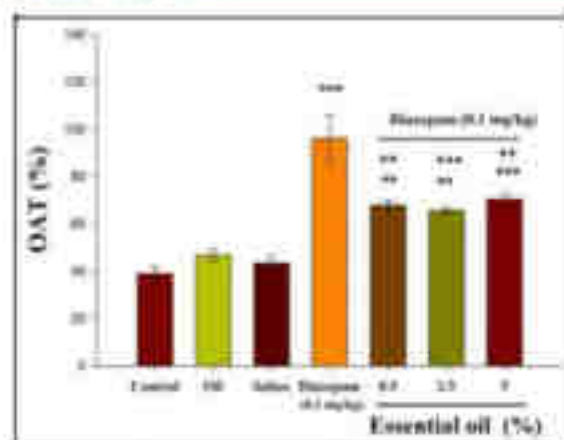


Figure 38. Effect of Citrus aurantium L. essential oil on experimental groups (in control essential oil of Citrus aurantium L. at doses of 0.5, 2.5, and 5 percent), control and saline group (control olive oil), Diazepam and its combination with essential oil on the percent time spent in open arms. Mean  $\pm$  S.E.M.  $n = 6$ . \*\*\* $P < 0.001$  versus control and saline groups. OAT (%) is the percent time spent in open arms.

Figure 38 Temps relatif dans les bras ouverts (OAT) lors du test du labyrinthe chez différents groupes de souris (n=6) après injection intrapéritonéale d'HE de Néroli (0,5% , 2,5% , 5%) en comparaison à une injection de diazépam.

D'après Khosravi *et al.*

Control : Souris non injectées

Oil : Injection intrapéritonéale d'huile d'olive

Saline : Injection intrapéritonéale de solution saline

pour le groupe de souris auquel seul le diazépam a été administré. Malgré cela, une variation significative par rapport au groupe contrôle est toujours observable, mais ne semble pas augmenter avec la concentration en HE qui augmente (65% ; 60% et 70% pour des concentrations respectives de 0,5% ; 2,5% et 5% d'HE.) (**Figure 37 bas**).

#### Nombre d'entrées dans les bras ouverts

Aucune variation significative n'est observée lors de l'injection intrapéritonéale seule d'HE de Nérolol. (**Figure 39 haut**)

Cependant, lors de l'ajout de diazépam, une augmentation significative est observée par rapport au groupe contrôle (70% vs 45%). Cette augmentation est, comme précédemment, aussi visible chez les groupes soumis aux injections intrapéritonéales d'HE de Nérolol, bien que moins importante qu'avec le diazépam seul. (60% ; 65% et 62,5% vs 45%, respectivement pour une concentration d'HE de 0,5% ; 2,5% et 5%) (**Figure 38 bas**).

Pour conclure sur l'étude, l'HE de Nérolol semble avoir un effet similaire au diazépam chez la souris, bien que moins important que lorsqu'il est injecté seul. Lors de l'administration de diazépam et d'HE de Nérolol, un effet anxiolytique plus faible que les deux substances séparées est observé, laissant supposer à une interaction entre le diazépam et l'HE. L'étude permet donc de présumer à un potentiel effet sur les récepteurs GABA de l'HE de Nérolol.

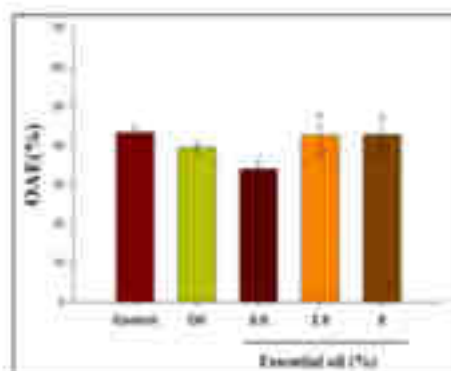


Figure 37 Effet de l'HE de Nérolol (0,5%, 2,5% et 5%) administré seule sur le nombre d'entrées dans les bras ouverts (OAE) lors du test du labyrinthe chez différents groupes de souris (n=6) après injection intrapéritonéale d'HE de Nérolol (0,5% ; 2,5% ; 5%), en comparaison à une injection de diazépam.

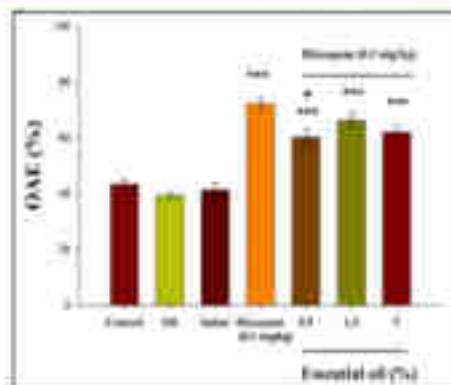


Figure 38 Effet de l'HE de Nérolol (0,5%, 2,5% et 5%) administré seule sur le nombre d'entrées dans les bras ouverts (OAE) lors du test du labyrinthe chez différents groupes de souris (n=6) après injection intrapéritonéale d'HE de Nérolol (0,5% ; 2,5% ; 5%), en comparaison à une injection de diazépam.

Figure 39 Nombre d'entrées relatives dans les bras ouverts (OAE) lors du test du labyrinthe chez différents groupes de souris (n=6) après injection intrapéritonéale d'HE de Nérolol (0,5% ; 2,5% ; 5%), en comparaison à une injection de diazépam.

D'après *Khosravi et al.*

**Control** : Souris non injectées

**OE** : Injection intrapéritonéale d'huile d'olive

**Saline** : Injection intrapéritonéale de solution saline

## 2. Clinique

### a) Chez la femme ménopausée – Inhalation (Choi *et al.*<sup>107</sup>)

Une étude en double aveugle a tenté d'évaluer l'effet d'inhalations d'HE de Néroli (Chémotype : Linalol (45,70%), limonène (15,00%), géraniol (6,20%)) sur 63 femmes ménopausées vivant à Séoul et souffrant d'anxiété, de baisse de libido et d'autres symptômes liés à la ménopause.

Les paramètres suivants sont évalués en début et fin d'étude : la gêne occasionnée par la ménopause via un auto-questionnaire, le désir sexuel via une échelle physique, la pression artérielle et fréquence cardiaque, le taux de cortisol sanguin et d'estrogène.

L'HE de Néroli a été diluée à 0,1% et 0,5% dans de l'huile végétale d'amande douce, utilisée comme témoin contrôle. Les femmes sont réparties aléatoirement dans trois groupes. Chaque femme, en fonction de son groupe, a reçu dix flacons de composition identique et indiscernable. Les flacons contenaient soit : de l'HE de Néroli diluée à 0,1% ; 0,5% ou uniquement de l'huile végétale d'amande douce. Durant cinq jours, à 10h et 22h, la patiente devait inhaler le contenu d'un flacon en se plaçant à une trentaine de centimètres durant 5 minutes.

Variables	Control (n = 22)	0,1% neroli oil (n = 22)	0,5% neroli oil (n = 19)	P value
MENQOL (score)				
Overall	-0,29 ± 0,89	-0,71 ± 0,68	-0,52 ± 0,88	0,27
Physical*	-0,02 ± 0,81	-0,64 ± 0,57	-0,40 ± 0,97	0,04*
Psychological*	-0,28 ± 1,65	-0,28 ± 0,97	-0,43 ± 1,24	0,76
Sexual*	-0,74 ± 1,56	-1,50 ± 1,81	-1,39 ± 1,61	0,40
Vasomotor*	-0,30 ± 1,20	-0,97 ± 1,13	-0,35 ± 1,24	0,06
Sexual desire VAS* (cm)	-1,82 ± 3,03	0,81 ± 1,84	3,10 ± 3,10	<0,01***
Stress VAS* (cm)	-1,52 ± 2,30	-1,08 ± 1,98	-2,28 ± 2,49	0,24

MENQOL, Menopause Specific Quality of Life Questionnaire; VAS, visual analog scale;

One-way ANOVA, \*Kruskal-Wallis test.

Data presented as mean ± standard deviation.

\*P < 0,05, \*\*\*P < 0,001 compared with the control group.

Figure 40 Effet de l'HE de Néroli sur les symptômes de la ménopause, le désir sexuel et le stress (n=63).

D'après Choi *et al.*

Les résultats montrent que l'HE de Néroli diluée à 0,1% et 0,5% a significativement diminué la gêne liée à la ménopause chez les patientes. (Figure 40) (-0,71 pour l'HE à 0,1% et -0,52 pour l'HE à 0,5). Cette diminution n'a pas été significativement observée pour le groupe contrôle. Le désir sexuel a lui aussi significativement augmenté par rapport au groupe contrôle (0,81 pour l'HE à 0,1% et 3,10 pour l'HE à 0,5% vs -1,82 pour le témoin). Aucune variation significative du niveau d'anxiété n'a été démontré.

L'HE de Néroli a aussi montré une diminution significative de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque chez les patients. Alors que la pression artérielle systolique augmente significativement de

6,68 mmHg à la fin de l'étude pour le groupe contrôle, elle diminue respectivement de 2,89 et 5,92 mmHg pour les groupes HE Nérolé 0,1% et 0,5%. Aucune différence significative n'a été observée pour la pression artérielle diastolique et la fréquence cardiaque, de la même façon que pour les niveaux sanguins de cortisol et d'œstrogène.

L'HE de Nérolé semble donc avoir un effet significatif sur les terrains anxieux, en régulant l'hypertension artérielle liée au stress ainsi que le bien être sexuel, physique et mental chez la femme ménopausée.

#### b) Chez des patients subissant une coloscopie – Inhalation (Hu *et al.* 1998)

L'effet d'une inhalation d'HE de Nérolé sur l'anxiété est évaluée chez 27 patients d'âge moyen de 52 ans qui subissent une coloscopie. Les sujets sont placés aléatoirement dans deux groupes. Le premier, groupe contrôle, est exposé à une inhalation d'huile de tournesol. Le deuxième, groupe expérimental, est exposé à une inhalation d'HE de Nérolé.

Une goutte de l'une ou l'autre huile est placée dans un nébuliseur portatif constitué d'un masque à oxygène et les patients respirent le contenu pendant cinq minutes. Le questionnaire STAI-State est utilisé pour déterminer l'anxiété des patients avant l'inhalation et après la coloscopie. Une échelle visuelle de douleur est aussi proposée aux patients et la tension artérielle, fréquence cardiaque et respiratoire sont mesurés avant et après l'opération.

#### Evaluation du Score STAI-State, douleur et temps moyen d'intervention

Le score STAI-State ne varie pas significativement entre les deux groupes respectivement comparés, avant et après l'intervention. Toutefois, une diminution du score STAI est visible avant et après l'opération pour les deux groupes, mais seulement significative pour le groupe soumis à l'inhalation d'HE de Nérolé (41,79 vs 30,79) (**Figure 41**).

TABLE 2 Comparison of Anxiety, Pain and Operation Time Between the Control and Neroli Group and within The Group					
	Control group n=13		Neroli group n=14		p-value (between group)
	mean	SD	mean	SD	
STAI <sup>a</sup>	43.46	10.43	41.70	10.28	0.734
STAI <sup>b</sup>	36.46	9.31	30.79	3.89	0.079
p-value (pre-post)	0.080*		0.005**		
Pain (VAS)	7.46	1.70	6.86	2.88	0.711
time (sec)	1270	489	1145	578	0.528

a: before aromatherapy of STAI b: after aromatherapy of STAI  
 p-value is calculated by Mann Whitney U test for between groups  
 \* p<0.05, \*\* <0.005

Figure 41 Comparaison du score STAI avant et après une coloscopie, de la douleur et du temps moyen d'intervention chez un groupe contrôle (n=13) et un groupe ayant inhalé de l'HE de Nérolé (n=14).

La variation du score moyen de douleur chez les deux groupes après l'opération est aussi significative, avec une douleur moyenne estimée à 6,86 par les patients sous aromathérapie, contre 7,46 pour le groupe contrôle. Le temps moyen d'intervention ne varie pas significativement entre les deux groupes.

#### Evaluation des paramètres biologiques avant et après intervention

Les résultats montrent une variation significative de la pression artérielle systolique chez les deux groupes avant et après l'intervention. (Avant/Après: 138/141 mmHg: groupe contrôle vs 121/119 mmHg: groupe Nérol). Elle augmente pour le groupe contrôle mais diminue pour le groupe HE Nérol.

La pression artérielle diastolique varie aussi significativement, mais uniquement après l'intervention (77.92 mmHg: Groupe contrôle vs 68.36 mmHg: Groupe HE Nérol). (Figure 42)

	Control group n=15		Neroli group n=14		p-value (between groups)
	Average	SD	Average	SD	
SBP (mmHg)	138.00	12.02	121.00	12.70	<0.05*
SBP (mmHg)	141.00	13.02	119.00	12.44	<0.05*
p-value <sup>†</sup>	0.04		0.02		
DBP (mmHg)	79.00	11.02	77.00	12.04	0.204
DBP (mmHg)	77.92	12.14	68.36	11.08	<0.05*
p-value <sup>†</sup>	0.70		0.02		
HR (b/min)	74.77	8.62	77.07	12.44	0.70
HR (b/min)	81.00	8.40	81.27	11.10	0.89
p-value <sup>†</sup>	0.917				
RR (b/min)	20.00	3.97	19.21	3.40	0.41
RR (b/min)	21.00	3.54	18.86	3.02	0.30
p-value <sup>†</sup>	0.87		0.80		

SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; HR: heart rate; RR: respiratory rate  
 a: before anaesthesia; b: after anaesthesia  
 †p-value calculated by Mann-Whitney U test for between groups  
 \*p-value calculated by Wilcoxon sign-rank test for within group  
 †p<0.05, \*\*p<0.005

Figure 42 Paramètres biologiques mesurés chez le groupe contrôle et le groupe Nérol avant et après la coloscopie.

Les variations de fréquence cardiaque et respiratoire ne sont pas significatives.

Cette étude montre donc l'intérêt de l'HE de Nérol en inhalation pour réduire l'anxiété, la douleur et la pression artérielle liée au stress chez un patient hospitalisé ou recevant un acte chirurgical douloureux.



## 5. Comparaison des HE et récapitulatif

HE	Lavande Officinale	Calambac	Ylang-ylang		Néroli	
<b>Intérêts cliniques dans la dépression</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Significatifs</b> : Anxiété, Dépression</li> <li>- Bien documentés</li> <li>- Etudes <i>in vitro</i>, <i>in vivo</i> et cliniques récentes</li> <li>- HE à Linalol, acétate de linalyle</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Non clairement établis</b></li> <li>- <b>Asie</b> : Utilisation ancestrale</li> <li>- Peu d'études disponibles</li> <li>- Aucune étude <i>in vitro</i> ni clinique sur la dépression disponible</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Significatifs</b> : Anxiété, Dépression, Bien être</li> <li>- <b>Etudes in vitro</b> : Non disponibles</li> <li>- Usage traditionnel en Asie</li> <li>- Propriétés anxiolytiques et apaisantes</li> <li>- Aucune étude <i>in vitro</i></li> <li>- Etudes <i>in vivo</i> et cliniques récentes et nombreuses</li> <li>- HE à Linalol</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Significatifs</b> : Anxiété, Dépression, Stress lié à l'hospitalisation</li> <li>- Bien documentés en clinique en Asie pour des terrains anxieux</li> <li>- <b>Etudes in vitro</b> : Non disponibles</li> <li>- Etudes <i>in vivo</i> et cliniques récentes et nombreuses</li> <li>- Mécanismes d'action partiellement élucidés (Linalol, acétate de linalyle)</li> <li>- HE à Linalol, acétate de linalyle</li> </ul>	
<b>Structures chimiques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Culture contrôlée et rendements satisfaisants</li> <li>- <b>Composés terpéniques</b></li> <li>- Linalol</li> <li>- Acétate de linalyle</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nombreuses espèces d'arbres</li> <li>- Aucune méthode d'extraction standardisée</li> <li>- Variation du chémotype en fonction du type d'agression</li> <li>- <b>Composition</b> : Terpènes, chromones, composés aromatiques volatiles, acides gras</li> </ul>	<b>Fraction oxygénée</b>	<b>Fraction hydrogénée</b>	<u>Chémotype Marocain</u>	<u>Chémotype Egyptien</u>
			<ul style="list-style-type: none"> <li>- Linalol</li> <li>- p-méthylanisole</li> <li>- Acétate de géranyle</li> <li>- Benzyle de géranyle</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Composés terpéniques</b></li> <li>- β-caryophyllène</li> <li>- germacrène D</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Monoterpènes</b></li> <li>- Limonène</li> <li>- α-terpinéol,</li> <li>- (E)-β-ocirnène</li> <li>- <b>Sesquiterpènes</b></li> <li>- (E)-nérolidol</li> <li>- (E,E)-famésol</li> <li>- γ-élémane</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Alcools, Monoterpènes, Sesquiterpènes, Esters</b></li> <li>- Linalol</li> <li>- α-terpinéol</li> <li>- (E)-nérolidol</li> <li>- Limonène</li> <li>- (E)-β-ocimène</li> <li>- Acétate de linalyle</li> <li>- Acétate de géranyle</li> </ul>
<b>Relation composés chimiques – Mécanismes d'action</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Affinité SERT et NMDA → Médiée par Linalol + Acétate de linalyle</li> <li>- Aucune interaction GABA</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Non déterminée</li> <li>- <b>Monographie EMA</b> : Non disponible</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Linalol : Affinité SERT et NMDA</li> <li>- <b>Monographie EMA</b> : Non disponible</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>- Linalol + Acétate de linalyle → Affinité SERT et NMDA</li> <li>- Potentiels effets benzodiazépine-like</li> <li>- <b>Monographie EMA</b> : Non disponible</li> </ul>	
<b>Prix</b>	5-10€/5 mL	200-300€/2 mL	5-14€/10 mL		≈ 50€/2 mL	
<b>Conseil d'utilisation</b>	<p><b>Inhalation</b> avant le coucher, <b>stick olfactif</b> plusieurs fois par jour</p> <p><b>Voie orale</b> : 1 à 2 gouttes sur comprimé neutre 2 fois par jour</p> <p><b>Voie locale</b> : Dilution à 10% huile végétale - Plexus solaire ou poignets -</p>		<p><b>Inhalation</b> avant le coucher, <b>stick olfactif</b> plusieurs fois par jour</p> <p><b>Voie orale</b> : 1 à 2 gouttes sur comprimé neutre 2 fois par jour</p> <p><b>Voie locale</b> : Dilution à 5% huile végétale - Plexus solaire ou poignets</p> <p><b>Attention allergisant</b></p>		<p><b>Inhalation</b> avant le coucher, <b>stick olfactif</b> plusieurs fois par jour</p> <p><b>Voie orale</b> : 1 à 2 gouttes sur comprimé neutre 2 fois par jour</p> <p><b>Voie locale</b> : Dilution à 10% huile végétale - Plexus solaire ou poignets</p> <p><b>Attention photosensibilisant</b></p>	
<b>Usage recommandé en conseil</b>	Oui	Non	Oui		Oui	



## VI. Intérêt des HE dans le syndrome dépressif et place dans le conseil officinal

Les HE à linalol montrent un effet positif sur les symptômes anxieux et la dépression chez l'animal. De nombreuses études ont élucidées les conséquences pharmacologiques d'une administration de linalol par inhalation, injection intrapéritonéale ou administration orale. Cependant, ces études restent du domaine pré-clinique et il est difficile de transposer ces mécanismes à l'Homme à cause de la barrière d'espèce.

Toutefois, un bénéfice clinique non négligeable est observé avec l'utilisation des HE à base de linalol sur différents symptômes chez des patients hospitalisés, dépressifs ou anxieux. En l'état actuel des connaissances, aucune spécialité à base de linalol pur n'existe et très peu de médicaments à base d'HE sont disponibles avec pour indication l'anxiété. (Le Silexan<sup>®</sup> est commercialisé dans différents pays frontaliers, mais pas en France). Les recherches doivent donc continuer afin de trouver un consensus sur la place de l'aromathérapie dans le traitement de la dépression et s'il n'y a pas un risque à l'associer à un traitement antidépresseur.

Le pharmacien d'officine a tout de même un rôle important à jouer. Nous avons vu dans ce mémoire trois HE contenant du linalol, disponibles à la vente à l'officine et qui ont démontré un effet clinique significatif dans l'anxiété et la dépression. Il est donc possible d'associer, en complément de la dispensation des traitements médicamenteux du patient dépressif, un conseil en aromathérapie avec une de ces trois HE. Elles doivent néanmoins rester de l'ordre du confort et du complément. Le réel impact thérapeutique reste médié par les traitements pharmacologiques classiques et ils ne s'y substituent pas.

L'utilisation des HE doit cependant être pratiquée avec les conseils et l'avis d'un professionnel de santé formé. Par exemple, leur emploi est à éviter chez les personnes asthmatiques, épileptiques et femmes enceintes. Leur utilisation chez les enfants est possible pour un petit nombre d'entre elles (Exemple : HE de LA), mais cela nécessite de bonnes connaissances dans le domaine.

## VII. Conclusion

Le syndrome dépressif touche toutes les catégories socio-professionnelles et est responsable de 700 000 décès chaque année dans le monde. Physiologiquement, la pathologie est caractérisée par un déficit monoaminergique, notamment en 5-HT, DA et NA dans les noyaux raphés, l'aire ventrale tégumentaire et le noyau accumbens. Cela cause les symptômes caractéristiques de la dépression. Bien que le diagnostic soit aisé et les traitements médicamenteux nombreux, ils sont plus ou moins bien supportés par les patients. Leur effet reste très progressif et des thérapies non médicamenteuses sont souvent nécessaires en complément.

L'aromathérapie a démontré son efficacité clinique pour de nombreuses pathologies. Concernant la dépression, nous nous sommes concentrés sur l'HE de LA, de Calambac, YY et Néroli, reconnues pour leurs propriétés anxiolytiques et calmantes. Trois d'entre elles contiennent du linalol. L'HE de Calambac est exclue car son extraction et utilisation relèvent davantage de l'usage ancestral et traditionnel en Asie que d'un réel protocole thérapeutique bien établi. Le linalol a quant à lui démontré des propriétés anxiolytiques, calmantes et apaisantes sur le système nerveux, en mimant certains mécanismes d'action des antidépresseurs. De nombreuses études pré-cliniques existent et démontrent son utilité dans les syndromes anxieux et dépressifs. Cependant, l'efficacité des HE à linalol chez l'homme n'est objectivée que via une utilisation clinique contrôlée. Les voies pharmacologiques impactées sont difficiles à déterminer chez l'être humain car, contrairement aux études pré-cliniques chez l'animal, elles ne sont pas transposables avec certitude.

A l'officine, il n'existe pas de médicament en aromathérapie indiqué dans l'anxiété ou la dépression. Les HE restent de l'ordre du complément alimentaire et du conseil. C'est donc la responsabilité du pharmacien d'officine de se former et d'estimer leur plus-value dans ces pathologies. Un traitement pharmacologique prescrit par un médecin à base d'antidépresseurs ou d'anxiolytiques reste toutefois essentiel. Les HE peuvent donc être considérées comme des thérapies de confort, non remboursées, qui peuvent dans certaines situations soulager les symptômes invalidants de la maladie.

Il n'est tout de même pas à exclure que dans les années à venir, les mécanismes précis du linalol et d'autres composés présents dans les HE soient élucidés. Les composés naturels pourraient alors prendre une place plus importante dans la stratégie thérapeutique de la dépression.

Le pharmacien d'officine a donc un rôle de veille scientifique important. Les HE sont une réelle opportunité pour répondre au mieux aux besoins de ses patients.

## VIII. Bibliographie

1. Principaux repères sur la dépression. <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/depression>.
2. SPF. Prévalence des épisodes dépressifs en France chez les 18-85 ans : résultats du Baromètre santé 2021. <https://www.santepubliquefrance.fr/import/prevalence-des-episodes-depressifs-en-france-chez-les-18-85-ans-resultats-du-barometre-sante-2021>.
3. Elhwuegi, A. S. Central monoamines and their role in major depression. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* **28**, 435–451 (2004).
4. Fried, E. I., Epskamp, S., Nesse, R. M., Tuerlinckx, F. & Borsboom, D. What are ‘good’ depression symptoms? Comparing the centrality of DSM and non-DSM symptoms of depression in a network analysis. *J. Affect. Disord.* **189**, 314–320 (2016).
5. Kessler, R. C., Andrews, G., Mroczek, D., Ustun, B. & Wittchen, H.-U. The World Health Organization Composite International Diagnostic Interview short-form (CIDI-SF). *Int. J. Methods Psychiatr. Res.* **7**, 171–185 (1998).
6. Les médicaments antidépresseurs. VIDAL <https://www.vidal.fr/maladies/psychisme/depression-adulte/medicaments.html>.
7. Haute Autorité de Santé - ALD n° 23 - Troubles dépressifs récurrents ou persistants de l’adulte. [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_767572/fr/ald-n-23-troubles-depressifs-recurrents-ou-persistants-de-l-adulte](https://www.has-sante.fr/jcms/c_767572/fr/ald-n-23-troubles-depressifs-recurrents-ou-persistants-de-l-adulte).
8. Troubles dépressifs - Troubles psychiatriques. *Édition professionnelle du Manuel MSD* <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-psychiatriques/troubles-de-l-humeur/troubles-d%C3%A9pressifs>.
9. Favre-Bonté, J. Haute Autorité de santé. (2017).
10. Weinberg, C. COMPOSITE INTERNATIONAL DIAGNOSTIC INTERVIEW (CIDI). . *YES*.
11. Wittchen, H. U. Reliability and validity studies of the WHO--Composite International Diagnostic Interview (CIDI): a critical review. *J. Psychiatr. Res.* **28**, 57–84 (1994).

12. Rivera-Riquelme, M., Piqueras, J. A. & Cuijpers, P. The Revised Mental Health Inventory-5 (MHI-5) as an ultra-brief screening measure of bidimensional mental health in children and adolescents. *Psychiatry Res.* **274**, 247–253 (2019).
13. Berwick, D. M. *et al.* Performance of a Five-Item Mental Health Screening Test. *Med. Care* **29**, 169 (1991).
14. Theunissen, marie-josé, Jansen, M. & Gestel, A. Are mental health and binge drinking associated in Dutch adolescents? Cross-sectional public health study. *BMC Res. Notes* **4**, 100 (2011).
15. Nutt, D. J. Relationship of neurotransmitters to the symptoms of major depressive disorder. *J. Clin. Psychiatry* **69 Suppl E1**, 4–7 (2008).
16. Quels sont les mécanismes biologiques de la dépression? *Institut du Cerveau* <https://institutducerveau-icm.org/fr/depression/mecanismes/>.
17. Song, J. & Kim, Y. Animal models for the study of depressive disorder. *CNS Neurosci. Ther.* **27**, 633–642 (2021).
18. Michelsen, K. A., Prickaerts, J. & Steinbusch, H. W. M. The dorsal raphe nucleus and serotonin: implications for neuroplasticity linked to major depression and Alzheimer’s disease. *Prog. Brain Res.* **172**, 233–264 (2008).
19. Michelsen, K. A., Schmitz, C. & Steinbusch, H. W. M. The dorsal raphe nucleus—From silver stainings to a role in depression. *Brain Res. Rev.* **55**, 329–342 (2007).
20. Nestler, E. J. & Carlezon, W. A. The mesolimbic dopamine reward circuit in depression. *Biol. Psychiatry* **59**, 1151–1159 (2006).
21. Lammel, S., Lim, B. K. & Malenka, R. C. Reward and aversion in a heterogeneous midbrain dopamine system. *Neuropharmacology* **76 Pt B**, 351–359 (2014).
22. Goto, Y. & Grace, A. A. Limbic and cortical information processing in the nucleus accumbens. *Trends Neurosci.* **31**, 552–558 (2008).
23. Xu, L., Nan, J. & Lan, Y. The Nucleus Accumbens: A Common Target in the Comorbidity of Depression and Addiction. *Front. Neural Circuits* **14**, 37 (2020).

24. Denys, D., Zohar, J. & Westenberg, H. G. M. The role of dopamine in obsessive-compulsive disorder: preclinical and clinical evidence. *J. Clin. Psychiatry* **65 Suppl 14**, 11–17 (2004).
25. Feighner, J. P. Mechanism of action of antidepressant medications. *J. Clin. Psychiatry* **60 Suppl 4**, 4–11; discussion 12-13 (1999).
26. Les médicaments antidépresseurs. *VIDAL* <https://www.vidal.fr/maladies/psychisme/depression-adulte/medicaments.html>.
27. Undurraga, J. & Baldessarini, R. J. Direct comparison of tricyclic and serotonin-reuptake inhibitor antidepressants in randomized head-to-head trials in acute major depression: Systematic review and meta-analysis. *J. Psychopharmacol. Oxf. Engl.* **31**, 1184–1189 (2017).
28. Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS). <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/inhibiteurs-selectifs-de-la-recapture-de-la-serotonine-isrs>.
29. Ng, Q. X., Venkatanarayanan, N. & Ho, C. Y. X. Clinical use of *Hypericum perforatum* (St John's wort) in depression: A meta-analysis. *J. Affect. Disord.* **210**, 211–221 (2017).
30. Millepertuis - Phytothérapie. *VIDAL* <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/millepertuis-hypericum-perforatum.html>.
31. La phytothérapie dans le traitement de la dépression. *VIDAL* <https://www.vidal.fr/maladies/psychisme/depression-adulte/phytotherapie-plantes.html>.
32. EMA. *Hyperici herba*. *European Medicines Agency* <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/hyperici-herba> (2021).
33. EMA. *Rhodiolae roseae rhizoma et radix*. *European Medicines Agency* <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/rhodiolae-roseae-rhizoma-et-radix> (2021).
34. Psychothérapies et dépression. *VIDAL* <https://www.vidal.fr/maladies/psychisme/depression-adulte/psychotherapies.html>.
35. Mirabel-Sarron, C. [Behavioural and cognitive therapies in depression]. *Rev. Prat.* **58**, 403–406 (2008).

36. Nakagawa, A. *et al.* Effectiveness of Supplementary Cognitive-Behavioral Therapy for Pharmacotherapy-Resistant Depression: A Randomized Controlled Trial. *J. Clin. Psychiatry* **78**, 1126–1135 (2017).
37. Pharmacopée Européenne - Huile essentielle
38. Christaki, E., Bonos, E., Giannenas, I. & Florou-Paneri, P. Aromatic Plants as a Source of Bioactive Compounds. *Agriculture* **2**, 228–243 (2012).
39. Robin Deschepper. Variabilité de la composition des huiles essentielles et intérêt de la notion de chémotype en aromathérapie. (2017).
40. Aziz, Z. A. A. *et al.* Essential Oils: Extraction Techniques, Pharmaceutical And Therapeutic Potential - A Review. *Curr. Drug Metab.* **19**, 1100–1110 (2018).
41. Nadjib, B. M. & Amine, F. MÉTHODES D'EXTRACTION ET DE DISTILLATION DES HUILES ESSENTIELLES : REVUE DE LITTÉRATURE. (2019).
42. Labadie, C. Analyse fine et stabilisation des hydrolats de rose et de fleur d'oranger. (2015).
43. Masango, P. Cleaner production of essential oils by steam distillation. *J. Clean. Prod.* **13**, 833–839 (2005).
44. Kant, R. & Kumar, A. Advancements in steam distillation system for oil extraction from peppermint leaves. *Mater. Today Proc.* **47**, 5794–5799 (2021).
45. A Comprehensive Guide to Essential Oil Extraction Methods.  
<https://www.newdirectionsaromatics.com/blog/articles/how-essential-oils-are-made.html>.
46. Fornari, T., Vicente, G., Vázquez, E., García-Risco, M. R. & Reglero, G. Isolation of essential oil from different plants and herbs by supercritical fluid extraction. *J. Chromatogr. A* **1250**, 34–48 (2012).
47. Lee, J. W., Fukusaki, E. & Bamba, T. Application of supercritical fluid carbon dioxide to the extraction and analysis of lipids. *Bioanalysis* **4**, 2413–2422 (2012).
48. Chahal, R. Rare earth doped chalcogenide glasses optical fiber sensors applied for monitoring and storage of CO<sub>2</sub>. (2015).



49. Extraits CO<sub>2</sub> : des huiles essentielles plus riches. <https://www.pierrefranchommelab.com/blog/p-extraits-co2-des-huiles-essentielles-plus-riques> (2019).
50. Gunny, A. A. N. *et al.* Microwave-assisted solvent-free extraction of essential oil from *Coleus aromaticus*: anti-phytopathogenic potential for fruit post-harvesting. *3 Biotech* **11**, 166 (2021).
51. Qiu, Y., Wang, Y. & Li, Y. Solvent-Free Microwave Extraction of Essential Oils from *Litsea cubeba* (Lour.) Pers. at Different Harvesting Times and Their Skin-Whitening Cosmetic Potential. *Antioxidants* **11**, 2389 (2022).
52. Aslam, M., Ahmad, M. S. & Raja, S. A. Solventless Extraction of Essential Oil. in (2018). doi:10.5772/intechopen.72401.
53. Quels sont les pays producteurs de lavande vraie, aspic et de lavandin ? *Terre Ugo - Lavandes à Aix-en-Provence* <https://terreugo.com/fr/guide/quels-sont-les-pays-producteurs-de-lavande-vraie-aspic-et-de-lavandin>.
54. La lavande | Le blog de Gallica. <https://gallica.bnf.fr/blog/25102021/la-lavande?mode=desktop>.
55. Assessment report on *Lavandula angustifolia* Mill., aetheroleum and *Lavandula angustifolia* Mill., flos - EMA/HMPC/143183/2010. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/lavandulae-flos>.
56. Giannoulis, K. D., Evangelopoulos, V., Gougoulis, N. & Wogiatzi, E. Could bio-stimulators affect flower, essential oil yield, and its composition in organic lavender (*Lavandula angustifolia*) cultivation? *Ind. Crops Prod.* **154**, 112611 (2020).
57. Umezu, T. *et al.* Anticonflict effects of lavender oil and identification of its active constituents. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **85**, 713–721 (2006).
58. Shaw, D., Annett, J. M., Doherty, B. & Leslie, J. C. Anxiolytic effects of lavender oil inhalation on open-field behaviour in rats. *Phytomedicine Int. J. Phytother. Phytopharm.* **14**, 613–620 (2007).
59. Takahashi, M. *et al.* Interspecies comparison of chemical composition and anxiolytic-like effects of lavender oils upon inhalation. *Nat. Prod. Commun.* **6**, 1769–1774 (2011).

60. Pokajewicz, K., Białoń, M., Svydenko, L., Fedin, R. & Hudz, N. Chemical Composition of the Essential Oil of the New Cultivars of *Lavandula angustifolia* Mill. Bred in Ukraine. *Molecules* **26**, 5681 (2021).
61. Smigielski, K., Raj, A., Krosowiak, K. & Gruska, R. Chemical Composition of the Essential Oil of *Lavandula angustifolia* Cultivated in Poland. *J. Essent. Oil Bear. Plants* **12**, 338–347 (2009).
62. Smigielski, K., Prusinowska, R., Stobiecka, A., Kunicka-Styczyńska, A. & Gruska, R. Biological Properties and Chemical Composition of Essential Oils from Flowers and Aerial Parts of Lavender (*Lavandula angustifolia*). *J. Essent. Oil Bear. Plants* **21**, 1303–1314 (2018).
63. EMA. *Lavandulae flos. European Medicines Agency*  
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/lavandulae-flos> (2021).
64. Laseaxan - Pour le traitement d'une humeur anxieuse. <https://www.laseaxan.be/laseaxan-fr.html>.
65. Chioca, L. R. *et al.* Anxiolytic-like effect of lavender essential oil inhalation in mice: participation of serotonergic but not GABAA/benzodiazepine neurotransmission. *J. Ethnopharmacol.* **147**, 412–418 (2013).
66. Schuwald, A. M. *et al.* Lavender oil-potent anxiolytic properties via modulating voltage dependent calcium channels. *PloS One* **8**, e59998 (2013).
67. López, V., Nielsen, B., Solas, M., Ramírez, M. J. & Jäger, A. K. Exploring Pharmacological Mechanisms of Lavender (*Lavandula angustifolia*) Essential Oil on Central Nervous System Targets. *Front. Pharmacol.* **8**, 280 (2017).
68. Marble Burying Test - an overview | ScienceDirect Topics.  
<https://www.sciencedirect.com/topics/biochemistry-genetics-and-molecular-biology/marble-burying-test>.
69. Sánchez-Vidaña, D. I. *et al.* Lavender essential oil ameliorates depression-like behavior and increases neurogenesis and dendritic complexity in rats. *Neurosci. Lett.* **701**, 180–192 (2019).
70. Jafari-Koulaee, A., Elyasi, F., Taraghi, Z., Sadat Ilali, E. & Moosazadeh, M. A Systematic Review of the Effects of Aromatherapy with Lavender Essential Oil on Depression. *Cent. Asian J. Glob. Health* **9**, e442 (2020).

71. Karadag, E., Samancioglu, S., Ozden, D. & Bakir, E. Effects of aromatherapy on sleep quality and anxiety of patients. *Nurs. Crit. Care* **22**, 105–112 (2017).
72. Donelli, D., Antonelli, M., Bellinazzi, C., Gensini, G. F. & Firenzuoli, F. Effects of lavender on anxiety: A systematic review and meta-analysis. *Phytomedicine* **65**, 153099 (2019).
73. Yap, W. S., Dolzhenko, A. V., Jalal, Z., Hadi, M. A. & Khan, T. M. Efficacy and safety of lavender essential oil (Silexan) capsules among patients suffering from anxiety disorders: A network meta-analysis. *Sci. Rep.* **9**, 18042 (2019).
74. Woelk, H. & Schläfke, S. A multi-center, double-blind, randomised study of the Lavender oil preparation Silexan in comparison to Lorazepam for generalized anxiety disorder. *Phytomedicine* **17**, 94–99 (2010).
75. Kasper, S., Volz, H.-P., Dienel, A. & Schläfke, S. Efficacy of Silexan in mixed anxiety–depression – A randomized, placebo-controlled trial. *Eur. Neuropsychopharmacol.* **26**, 331–340 (2016).
76. EMA. Community herbal monograph on *Lavandula angustifolia* Miller, flos. (2012).
77. The IUCN Red List of Threatened Species. *IUCN Red List of Threatened Species* <https://www.iucnredlist.org/en>.
78. Jung, D. The Cultural Biography of Agarwood — Perfumery in Eastern Asia and the Asian Neighbourhood. *J. R. Asiat. Soc.* **23**, 103–125 (2013).
79. Shivanand, P., Arbie, N. F., Krishnamoorthy, S. & Ahmad, N. Agarwood-The Fragrant Molecules of a Wounded Tree. *Mol. Basel Switz.* **27**, 3386 (2022).
80. Chhipa, H., Chowdhary, K. & Kaushik, N. Artificial production of agarwood oil in *Aquilaria* sp. by fungi: a review. *Phytochem. Rev.* **16**, 835–860 (2017).
81. Chen, X. *et al.* Chemical Composition and Potential Properties in Mental Illness (Anxiety, Depression and Insomnia) of Agarwood Essential Oil: A Review. *Mol. Basel Switz.* **27**, 4528 (2022).
82. WANG Yun-yun, HOU Wen-cheng, WEI Jian-he & LIU Yang-yang. Research progress on sesquiterpenoids in *Aquilariae Lignum Resinatum* and their biological activities and predictive analysis on quality marker. *Chin. Tradit. Herb. Drugs* 2022 **Vol. 53**, 1191 (2022).

83. Wang, S. *et al.* Agarwood Essential Oil Displays Sedative-Hypnotic Effects through the GABAergic System. *Molecules* **22**, 2190 (2017).
84. Dong, W.-H. *et al.* Three New 2-(2-Phenylethyl)chromone Derivatives of Agarwood Originated from *Gyrinops salicifolia*. *Molecules* **24**, 576 (2019).
85. Takamatsu, S. & Ito, M. Agarotetrol: a source compound for low molecular weight aromatic compounds from agarwood heating. *J. Nat. Med.* **72**, 537–541 (2018).
86. Chen, H. *et al.* Comparison of Compositions and Antimicrobial Activities of Essential Oils from Chemically Stimulated Agarwood, Wild Agarwood and Healthy *Aquilaria sinensis* (Lour.) Gilg Trees. *Molecules* **16**, 4884–4896 (2011).
87. Wang, S. *et al.* Agarwood Essential Oil Ameliorates Restrain Stress-Induced Anxiety and Depression by Inhibiting HPA Axis Hyperactivity. *Int. J. Mol. Sci.* **19**, 3468 (2018).
88. Bredt, D. S. *et al.* Nitric oxide synthase protein and mRNA are discretely localized in neuronal populations of the mammalian CNS together with NADPH diaphorase. *Neuron* **7**, 615–624 (1991).
89. Parrotta, J. A. *Cananga odorata*. *Enzykl. Holzgewächse Handb. Atlas Dendrol.* 1–8 (2004).
90. Tan, L. T. H. *et al.* Traditional Uses, Phytochemistry, and Bioactivities of *Cananga odorata* (Ylang-Ylang). *Evid.-Based Complement. Altern. Med. ECAM* **2015**, 896314 (2015).
91. L'ylang-ylang, fleur des fleurs. *Ministère de l'Agriculture et de la Souveraineté alimentaire* <https://agriculture.gouv.fr/lylang-ylang-fleur-des-fleurs>.
92. Benini, C. *et al.* Comparative chemical and molecular variability of *Cananga odorata* (Lam.) Hook.f. & Thomson forma genuina (ylang-ylang) in the Western Indian Ocean Islands: implication for valorization. *Chem. Biodivers.* **9**, 1389–1402 (2012).
93. Gaydou, E. M., Randriamiharisoa, R. & Bianchini, J. P. Composition of the essential oil of Ylang-Ylang (*Cananga odorata* Hook Fil. et Thomson forma genuina) from Madagascar. *J. Agric. Food Chem.* **34**, 481–487 (1986).
94. Zhang, N., Zhang, L., Feng, L. & Yao, L. *Cananga odorata* essential oil reverses the anxiety induced by 1-(3-chlorophenyl) piperazine through regulating the MAPK pathway and serotonin system in mice. *J. Ethnopharmacol.* **219**, 23–30 (2018).

95. Zhang, N., Zhang, L., Feng, L. & Yao, L. The anxiolytic effect of essential oil of *Cananga odorata* exposure on mice and determination of its major active constituents. *Phytomedicine Int. J. Phytother. Phytopharm.* **23**, 1727–1734 (2016).
96. Hongratanaworakit, T. & Buchbauer, G. Evaluation of the harmonizing effect of ylang-ylang oil on humans after inhalation. *Planta Med.* **70**, 632–636 (2004).
97. Sriboonlert, J. *et al.* *Cananga odorata* Aromatherapy Reduces Anxiety in Unexperienced Patients Hospitalized for Interventional Neuroradiology Procedures: A Randomized Control Trial. *J. Evid.-Based Integr. Med.* **28**, 2515690X221150527 (2023).
98. Karthikeyan V & Karthikeyan J. *Citrus aurantium* (Bitter Orange): A Review of its Traditional Uses, Phytochemistry and Pharmacology. *INTERNATIONAL JOURNAL OF DRUG DISCOVERY AND HERBAL RESEARCH (IJDDHR)* 466–772 (2014).
99. Wu, G. A. *et al.* Sequencing of diverse mandarin, pummelo and orange genomes reveals complex history of admixture during citrus domestication. *Nat. Biotechnol.* **32**, 656–662 (2014).
100. La princesse de Nerola, reine du Néroli. *Maison Manifacier* <https://maison-manifacier.fr/blogs/journal/qui-etait-la-princesse-de-nerola>.
101. Cuchet, A. *et al.* Determination of enantiomeric and stable isotope ratio fingerprints of active secondary metabolites in neroli (*Citrus aurantium* L.) essential oils for authentication by multidimensional gas chromatography and GC-C/P-IRMS. *J. Chromatogr. B* **1185**, 123003 (2021).
102. Ammar, A. H. *et al.* Chemical composition and in vitro antimicrobial and antioxidant activities of *Citrus aurantium* l. flowers essential oil (Neroli oil). *Pak. J. Biol. Sci. PJBS* **15**, 1034–1040 (2012).
103. I, B. *et al.* Composition of Egyptian neroli oil. *Nat. Prod. Commun.* **6**, (2011).
104. Dosoky, N. S. & Setzer, W. N. Biological Activities and Safety of *Citrus* spp. Essential Oils. *Int. J. Mol. Sci.* **19**, 1966 (2018).
105. Chen, Y.-J. *et al.* Inhalation of Neroli Essential Oil and Its Anxiolytic Effects. *J. Complement. Integr. Med.* **5**, (2008).

106. Khosravi, M., Khakpour, S., Adibi, L. & Jahromy, M. H. A Study of the Effect of Citrus aurantium L. Essential Oil on Anxiety and Its Interaction with GABAergic Pathways in Male Mice. *J. Behav. Brain Sci.* **4**, 470–476 (2014).
107. Choi, S. Y., Kang, P., Lee, H. S. & Seol, G. H. Effects of Inhalation of Essential Oil of Citrus aurantium L. var. amara on Menopausal Symptoms, Stress, and Estrogen in Postmenopausal Women: A Randomized Controlled Trial. *Evid.-Based Complement. Altern. Med. ECAM* **2014**, 796518 (2014).
108. Hu, P.-H., Peng, Y.-C., Lin, Y.-T., Chang, C.-S. & Ou, M.-C. Aromatherapy for reducing colonoscopy related procedural anxiety and physiological parameters: a randomized controlled study. *Hepatogastroenterology.* **57**, 1082–1086 (2010).
109. Dos Santos, É. R. Q., Maia, J. G. S., Fontes-Júnior, E. A. & do Socorro Ferraz Maia, C. Linalool as a Therapeutic and Medicinal Tool in Depression Treatment: A Review. *Curr. Neuropharmacol.* **20**, 1073–1092 (2022).



## Résumé

La dépression est une pathologie répandue qui touche 4% de la population mondiale. Elle est caractérisée par un déficit en trois neuromédiateurs spécifiques, la dopamine, la sérotonine et la noradrénaline dans des zones clés du cerveau. Les traitements antidépresseurs les plus fréquemment prescrits, les inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine, sont bien tolérés mais peuvent entraîner des effets indésirables, sont longs à agir et nécessitent souvent des thérapies non médicamenteuses complémentaires. L'aromathérapie, disponible en officine, peut être conseillée lors de la délivrance des traitements antidépresseurs par le pharmacien. Dans ce mémoire, une revue bibliographique de quatre huiles essentielles considérées potentiellement efficaces dans la dépression a été réalisée : La lavande officinale (*Lavandula angustifolia* L.), le Calambac, l'Ylang-ylang (*Cananga odorata* Hook.F.&Thomson) et le Néroli (*Citrus aurantium* L.). Excepté le Calambac, pour lequel peu de données sont disponibles et son utilisation majoritairement ancestrale, les trois autres huiles essentielles montrent des effets anxiolytiques et antidépresseurs en pré-clinique et clinique. La présence de linalol, un alcool monoterpénique, est déjà connu pour ces propriétés et est retrouvé dans chacune d'entre elle. Ces trois huiles essentielles peuvent donc être conseillées en complément des antidépresseurs par le pharmacien d'officine, rendant son rôle central dans le parcours de soin du patient dépressif.

**Mots clés** : Dépression - Huile essentielle - Linalol - Lavande officinale - Ylang-ylang – Néroli

## Abstract

Depression is a disease that affects 4% of the world's population and is characterized by a lack of three specific neuromodulators, the dopamine, serotonin, and norepinephrine in the brain. The antidepressants mainly prescribed, the selective serotonin reuptake inhibitors, are well-tolerated but may have side effects, are slow to act and non-pharmacological complementary therapies are often needed. Aromatherapy, available in pharmacy can be recommended during the dispensing of antidepressants by the pharmacist. In this paper, a bibliographic review of four essential oils believed to be effective against depression has been conducted : Common lavender (*Lavandula angustifolia* L.), Calambac, Ylang-ylang (*Cananga odorata* Hook.F.&Thomson) and Neroli (*Citrus aurantium* L.). Except for the Calambac, where data are limited, the other three essential oils showed anxiolytic and antidepressant effects in pre-clinical and clinical studies. The presence of linalool, a monoterpene alcohol which is already identified for having these properties, was found in the three essential oils. Those can be recommended in addition of antidepressant drugs by the pharmacist, making him essential in the healing process of the patient.

**Keywords** : Depression – Essential oil - Linalool – Common lavender - Ylang-ylang - Neroli