

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 24 Avril 2015  
Par M. HEBBINCKUYS Marc-Olivier**

---

**LA PRISE EN CHARGE DU SOMMEIL A L'OFFICINE**

---

**Membres du jury :**

**Président :** Hennebelle Thierry, Maître de Conférences, Lille 2.

**Assesseur(s) :** Roumy Vincent, Maître de Conférences, Lille2.

**Membre(s) extérieur(s) :** Benault Nicolas, Pharmacien titulaire, Lille.



## Faculté des Sciences Pharmaceutiques



### et Biologiques de Lille

#### Université Lille 2 – Droit et Santé

Président :	Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE
Vice- présidents :	Professeur Alain DUROCHER
	Professeur Régis BORDET
	Professeur Eric KERCKHOVE
	Professeur Eric BOULANGER
	Professeur Frédéric LOBEZ
	Professeur Damien CUNY
	Professeur Benoit DEPREZ
	Professeur Murielle GARCIN
	Monsieur Pierre RAVAUX
	Monsieur Larbi AIT-HENNANI
	Monsieur Antoine HENRY
Directeur Général des Services :	Monsieur Pierre-Marie ROBERT

#### Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen :	Professeur Damien CUNY
Vice-Doyen, 1 <sup>er</sup> assesseur :	Professeur Bertrand DECAUDIN
Assesseur en charge de la pédagogie	Dr. Annie Standaert
Assesseur en charge de la recherche	Pr. Patricia Melnyk
Assesseur délégué à la scolarité	Dr. Christophe Bochu
Assesseur délégué en charge des relations internationales	Pr. Philippe Chavatte
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante	M. Thomas Morgenroth
Chef des services administratifs :	Monsieur Cyrille PORTA

#### Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
M.	DUBREUIL	Luc	Bactériologie
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)



### Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GESQUIERE	Jean-Claude	Chimie Organique
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et déontologie pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M.	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

### Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

## Liste des Maitres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie (90%)
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire (80%)
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie (80%)
Mme	CHARTON	Julie	Chimie Organique (80%)
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie (80%)
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mme	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
Mme	HOUSSIN-THUILLIER	Pascale	Hématologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique 1
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie

Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques
M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)

### Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et déontologie pharmaceutique

### Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

### Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et déontologie pharmaceutique

### Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	FIEVET	Pierre	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	WATRELOS	Michel	Droit et déontologie pharmaceutique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

### AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DROUET	Maryline	Pharmacie Galénique
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique

## ***Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille***

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX  
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64  
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

# **LA PRISE EN CHARGE DU SOMMEIL A L'OFFICINE**

A mon jury,

**Monsieur T. HENNEBELLE**

Maître de conférences à l'université de Lille2

Très sensible à l'honneur que vous me faites en acceptant de juger cette thèse, permettez-moi de vous adresser mes remerciements et ma sincère reconnaissance.

**Monsieur V. ROUMY**

Maître de conférences à l'université de Lille 2

Après avoir trouvé auprès de vous les conseils nécessaires à la réalisation de cette thèse, veuillez recevoir mes sincères remerciements et l'assurance de ma profonde reconnaissance.

**Monsieur N. BENAULT**

Pharmacien titulaire

Vous m'avez conforté dans mes choix lorsque l'officine n'était plus forcément une évidence pour moi. Je vous remercie de m'avoir encouragé et d'accepter de juger cette thèse.

A vous,

**Mes parents,**

Pour l'éducation que vous m'avez donnée et l'attention que vous m'avez toujours accordée.

**Elise,**

Pour ces années d'études pendant lesquelles tu m'as épaulé et les nombreuses années à venir ensemble.

**Mes frères et sœurs,**

Pour votre présence et votre affection.

**Mes amis et ma famille,**

Pour tous ces moments de joie et de bonheur qui ont égayé mes années d'études.

<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>11</b>
<b>I. Allopathie classique .....</b>	<b>12</b>
<b>Les Benzodiazépines .....</b>	<b>13</b>
<b>Médicaments sur ordonnance autres que les benzodiazépines .....</b>	<b>18</b>
<b>II. Thérapies dites « douces » .....</b>	<b>20</b>
<b>La Phytothérapie .....</b>	<b>21</b>
Les époques-clés de la phytothérapie .....	21
La valériane ( <i>Valeriana officinalis</i> L.) .....	25
L'Aubépine ( <i>Crataegus laevigata</i> (Poiret) – <i>Crataegus monogyna</i> Jacq.) .....	31
Le pavot de Californie ( <i>Eschscholtzia californica</i> Cham.) .....	34
Le Houblon ( <i>Humulus lupulus</i> L.) .....	38
La Mélisse ( <i>Melissa officinalis</i> L.) .....	42
La passiflore ( <i>Passiflora incarnata</i> L.) .....	46
Autres plantes utilisées en fréquence moindre dans le sommeil .....	49
Chez l'enfant ? .....	50
<b>Autres thérapies « douces » .....</b>	<b>51</b>
Homéopathie .....	51
L'aromathérapie .....	53
Le Magnésium .....	56
<b>III. La Mélatonine .....</b>	<b>57</b>
<b>Présentation .....</b>	<b>58</b>
<b>Données pharmacologiques .....</b>	<b>60</b>
<b>Thérapeutique .....</b>	<b>66</b>
<b>Réglementation ambiguë .....</b>	<b>69</b>
<b>Exemples de spécialités existantes .....</b>	<b>69</b>
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>71</b>
<b>Bibliographie .....</b>	<b>73</b>



## INTRODUCTION

On définit l'insomnie comme une plainte par rapport au sommeil, aussi bien pour des difficultés d'endormissement, des réveils prématurés ou encore un sommeil non réparateur. Ces insomnies peuvent être soit occasionnelles : 1 à 2 nuits maximum ; soit à court terme : 1 à quelques semaine(s) ; soit chroniques : de plusieurs mois à plusieurs années.

Dans la plupart des cas observés, les causes sont plurifactorielles.

### Insomnies occasionnelles et à court termes :

Il est particulièrement simple d'identifier les causes de ces insomnies : événements pénibles ou accidents de la vie (décès, licenciement, accident...), changement d'environnement (désorientation, changement de fuseau horaire). Bien souvent l'issue est favorable avec un retour au sommeil bénéfique et réparateur. Cependant, il y a un risque de basculer vers l'insomnie chronique, en particulier avec un traitement prolongé de façon abusive.

### Insomnies chroniques :

On peut identifier différents types d'insomnies chroniques. En effet, elle peut être psychophysiologique ou organique.

**Insomnie psychophysiologique** : sa principale cause est un état de tension somatisé se concluant par un conditionnement négatif du sommeil

**Insomnie organique** : à l'inverse de l'insomnie psychophysiologique, elle est un symptôme à une cause antérieure : douleur, problème respiratoire ou cardiaque, ulcères ou trouble thyroïdien... On peut également y trouver le syndrome des jambes sans repos avec des impatiences des membres inférieurs gênant ainsi le bon déroulement du sommeil.

Dans une première partie, nous résumerons l'allopathie que l'on peut qualifier de « classique », avec notamment les effets indésirables. Ce qui nous poussera, en seconde partie à explorer les méthodes plus « douces » disponibles à l'officine. Enfin, nous nous intéresserons à la Mélatonine, hormone que l'on est capable de synthétiser artificiellement et dont les délivrances à l'officine se font de plus en plus nombreuses.

## **PREMIERE PARTIE**

### **I. Allopathie classique**

*D'après Bouvenot et Caulin*

Un hypnotique est une substance capable d'induire ou de maintenir le sommeil. Il faut différencier ce qui sert à endormir (inducteur) et ce qui sert à maintenir le sommeil (entretien).

## **Les Benzodiazépines**

*D'après Pr Frimat, Cohen et Jacquot*

Leur mécanisme d'action est très homogène et leur action est essentiellement GABAergique (= système inhibiteur de l'organisme). En effet, la benzodiazépine se fixe sur le BZD-R (co-récepteur du GABA) et modifie le GABA-R de façon à augmenter sa sensibilité au GABA, induisant ainsi une augmentation de la fréquence du canal Cl par le GABA. Nous sommes donc en présence d'une exacerbation d'un mécanisme physiologique d'où la « relative » toxicité mineure des benzodiazépines -> en effet on ne peut pas se suicider avec des benzodiazépines (sauf avec pathologies associées type insuffisance respiratoire sévère...)

Leurs effets sont :

- Anxiolytique
- Sédatif
- Hypnotique
- Amnésiant (amnésie antérograde : perte de mémoire du passé immédiat)
- Anti-convulsivant (2 utilisés comme anti-convulsivants : Rivotril° et Valium°)
- Myorelaxant (Anciennement le Myolastan° = *Tetrazepam*)
- Tolérance, dépendance (psychique et physique)

Au niveau de la pharmacocinétique, leur résorption digestive est de rapidité variable (30min à 4h), ce qui sera un critère de différence entre les benzodiazépines.

Par exemple : Alprazolam (Xanax°) -> résorption rapide

Bromazepam (Lexomil°) -> résorption rapide

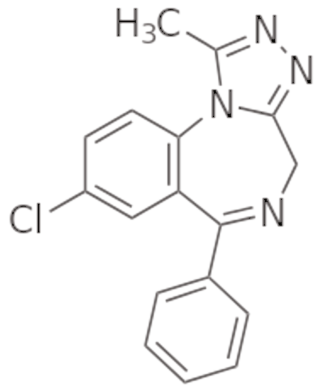
Oxazepam (Seresta°) -> résorption lente, ce qui fait qu'on ne l'utilisera pas pour les crises d'angoisse où l'on préférera une benzodiazépine à résorption rapide.

Leur biodisponibilité « per os » est excellente, soit entre 90 et 100%.

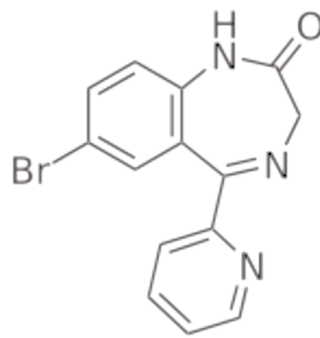
Un autre critère pour les différencier sera la lipophilie, car cela va influencer le délai et la durée d'action de l'effet de la benzodiazépine.

Par exemple : l'Alprazolam et le Diazepam sont très lipophiles et donc agissent plus vite, contrairement à l'Oxazepam et au Lorazepam qui auront un délai d'action plus long du fait d'une lipophilie moindre et donc un profil anxiolytique plus intéressant sur le long terme.

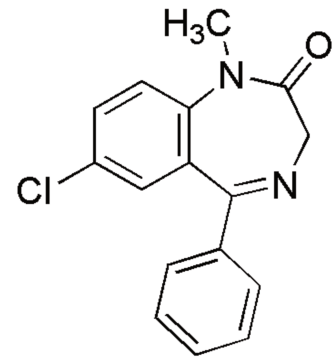
Cependant, le principal problème des benzodiazépines les plus lipophiles est une durée d'action moins longue.



Alprazolam

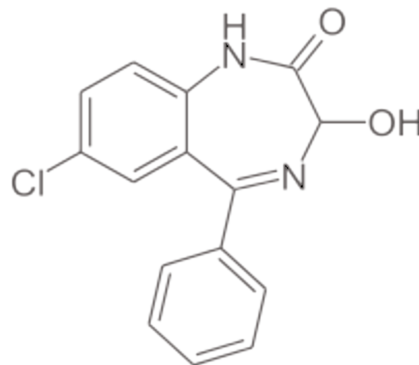


Bromazepam



Diazepam

Leur métabolisme est principalement hépatique, sauf pour l'Oxazepam (=catabolite final). On peut d'ailleurs dire que les benzodiazépines se rejoignent quasi toutes via les réactions de métabolisation de la phase 1 à l'Oxazepam. De ce fait, on notera que chez les patients présentant une insuffisance hépatique (soit pathologique, soit due à un alcoolisme chronique), on privilégiera l'Oxazepam.

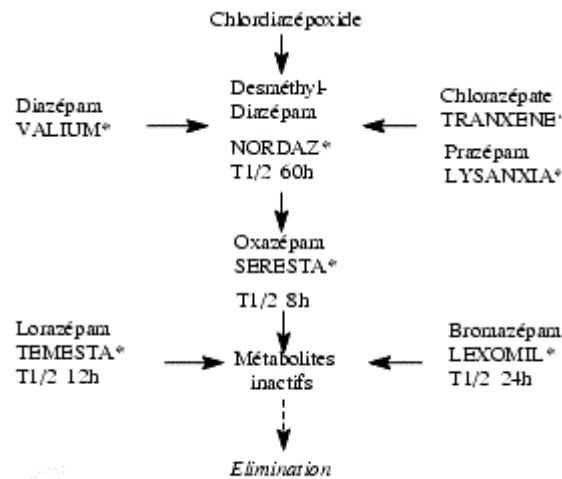


Oxazepam

Il faut également signaler que les benzodiazépines passent la BHE (Barrière hémato encéphalique), ainsi que la BFP (Barrière foeto-placentaire), donc on ne les recommandera pas chez la femme enceinte.

Enfin, l'élimination est urinaire.

*D'après Bouvenot et Caulin*



Le principal effet indésirable des benzodiazépines est une dépendance majeure qui s'établit assez rapidement. C'est pour cela que, en théorie, leur durée de prescription est relativement limitée. Le sevrage est long et difficile, et ce d'autant plus si le traitement a duré un certain temps.

En cas de surdosage, il y a possibilité d'un coma léger. Rappelons que le risque de décès ne concerne que les patients atteints d'insuffisance respiratoire.

*D'après Pr Frimat*

Minoritairement, on peut également trouver une amnésie antérograde post-événementielle, une asthénie (plus ou moins importante selon les molécules utilisées), des effets paradoxaux : état d'agitation, effets anxiogènes voire violence et également une somnolence diurne pour les benzodiazépines ayant une demi vie longue comme le Diazepam.

Enfin on n'observera ni problèmes digestifs, ni hypotension orthostatique, ni prise de poids.

Le principal effet indésirable est donc sa capacité à être addictogène. Cette propriété se fait en 3 étapes :

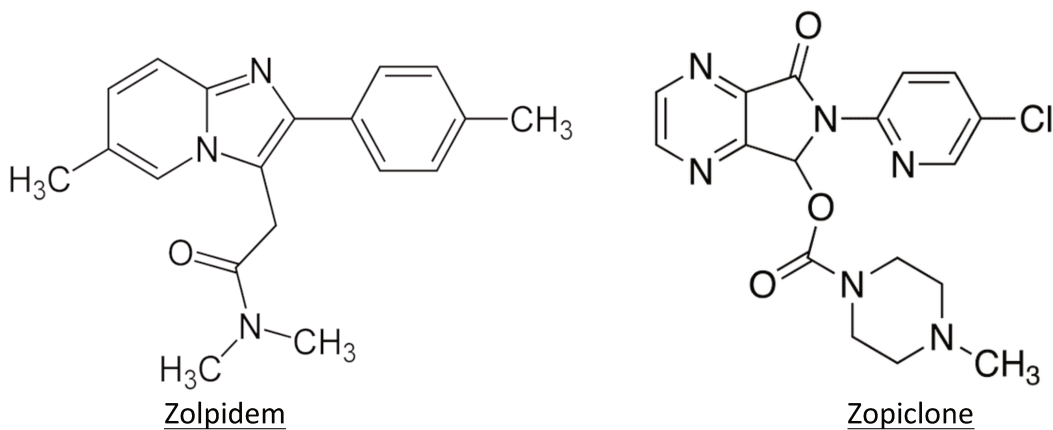
- la tolérance = il faut augmenter la dose pour observer le même effet
- la dépendance psychique = envie irrésistible d'en prendre
- la dépendance physique = syndrome de sevrage : sueurs, nausées, malaises...

C'est pourquoi le sevrage aux benzodiazépines est particulièrement difficile :

- Pour les patients sous benzodiazépine à demi-vie courte, on introduira une benzodiazépine à demi-vie longue pour démarrer le sevrage ;
- On utilisera une décroissance de doses longues et de façon progressive (6 à 12 semaines) ;
- On vérifiera l'absence de substitution par l'alcool ;
- Si échec on étendra le traitement avec une psychothérapie.

*D'après Pr Berthelot, Bouvenot et Caulin*

On peut également utiliser les apparentés aux benzodiazépines (Zolpidem, Zopiclone)  
 En effet, leur propriété hypnotique est très similaire avec moins de problèmes d'amnésie, d'asthénie et de dépendance, ce qui ne veut pas dire qu'il n'y en a pas...



Les modalités THEORIQUES de prescription de cette classe thérapeutique dans un but hypnotique sera :

- 2 à 5 jours en cas d'insomnie occasionnelle
- 2 à 3 semaines en cas d'insomnie transitoire

Dans tous les cas, on aura un maximum de 4 semaines pour les prescriptions concernant l'insomnie.

Cependant, on peut observer une trop large prescription de cette classe thérapeutique avec parfois des personnes âgées étant sous zolpidem depuis plus de 20 ans.

*D'après l'ANSM*

- En 2012, 11,5 millions de Français ont consommé au moins une fois une benzodiazépine parmi lesquels 4,2 millions une benzodiazépine hypnotique
- 22 % des consommateurs ont recours à 2 benzodiazépines simultanément
- 131 millions de boîtes de benzodiazépines délivrées (comme anxiolytiques ou comme hypnotiques)
- 64,2 % des consommateurs sont des femmes
- 18% des femmes de plus de 65 ans consomment une benzodiazépine hypnotique

Près de 90 % des prescriptions de benzodiazépines émanent de prescripteurs libéraux dont la plupart sont des généralistes (90 % d'entre eux)

Entre 2007 et 2012, le nombre d'utilisateurs de benzodiazépines hypnotiques a augmenté de 4,8 %

Le temps d'utilisation annuel des benzodiazépines hypnotiques est proche de 3,9 mois par an. Ce temps est plus élevé chez les plus de 65 ans

Environ 17 % des consommateurs d'hypnotiques consomment leur traitement sans l'interrompre (délai entre 2 délivrances inférieur à 64 jours).

## Médicaments sur ordonnance autres que les benzodiazépines

*D'après Pr Frimat, Cohen et Jacquot*

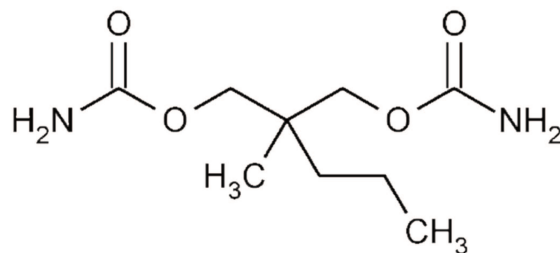
\*Meprobamate (Aquanil®) -> DANGER

Cette molécule est un ester de l'acide carbamique souvent utilisé dans le sevrage alcoolique (alors que c'est l'oxazepam qui est utilisé). Il a un effet anxiolytique, sédatif, myorelaxant et hypnotique à forte dose. Sa demi-vie est de 11h avec un métabolisme hépatique important.

Son rapport bénéfice/risque comparé aux benzodiazépines n'est pas favorable avec une dépendance vraiment très importante (proche de celle des barbituriques) ainsi qu'une somnolence diurne fréquente, importante et invalidante pour le patient.

C'est pourquoi en 2002, cette molécule a connu une importante restriction d'Autorisation de Mise sur le Marché. Ainsi, elle a été abandonnée chez les enfants et chez les personnes en état anxieux léger ou sévère.

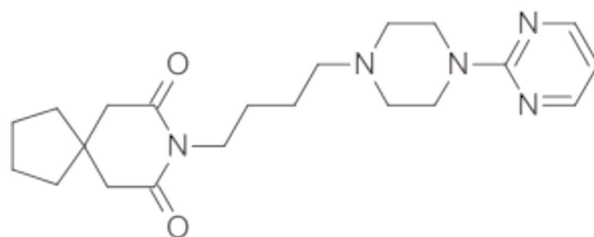
Le méprobamate injectable sera réservé, uniquement en seconde intention, aux états aigus d'anxiété et d'agitation avec une durée de traitement la plus courte possible, si possible limitée à 3 jours.



\*Buspirone (Buspar®)

Cette molécule est un anxiolytique ayant un délai d'action allant de 1 à 3 semaine(s) et qui ne possède ni d'effets sédatifs, ni myorelaxants, ni anticonvulsivants. C'est un agoniste partiel des récepteurs sérotoninergiques 5HT<sub>1A</sub>. Elle n'entraîne ni dépendance, ni syndrome de sevrage à l'arrêt, ni altération des capacités psychomotrices et cognitives.

MAIS son action est retardée et moins intense que les benzodiazépines.

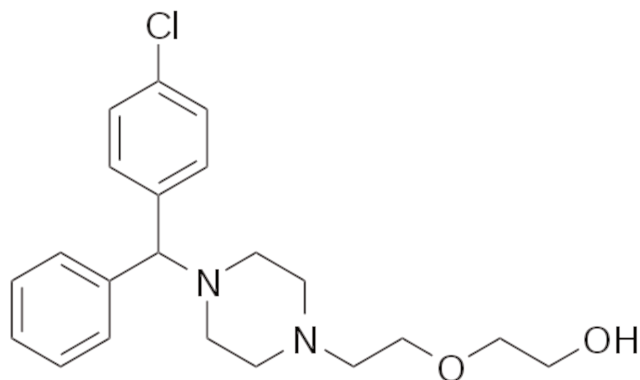




\*Hydroxyzine (Atarax°)

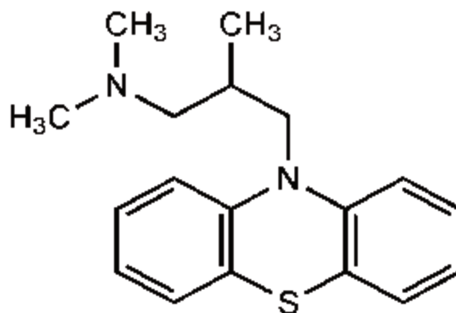
Cette molécule anxiolytique dérivée de la pipérazine avec une action inhibitrice sub-corticale (attention, ce n'est pas un anxiolytique mais un antihistaminique anti-H1 puissant). Elle est très utilisée pour l'anxiolyse préopératoire. On a une bonne tolérance avec peu de dépendance, peu de prise de poids, peu de troubles du comportement ou digestifs.

Sa prescription est limitée à 12 semaines maximum.



\*Alimémazine (Théralène°)

Cette molécule est une phénothiazine faisant partie, elle aussi, des antihistaminiques ayant des effets anticholinergiques indésirables, surtout chez les patients âgés provoquant sécheresse de la bouche, mydriase, trouble de l'accommodation, hausse de la pression intraoculaire, constipation, rétention urinaire...) et notamment, en cas de surdosage, possibilité de coma, dépression respiratoire, hypotension...



Ainsi, on peut voir qu'il n'existe, pour le moment, aucun traitement allopathique « miracle » sans effets indésirables pour traiter les patients se plaignant d'insomnies.

## **Seconde partie**

### **II. Thérapies dites « douces »**

## La Phytothérapie

Quelle que soit l'époque, les plantes ont toujours été présentes dans l'environnement humain. Elles furent tout d'abord utilisées comme moyen de nutrition grâce aux propriétés nutritives des différentes parties de la plante comme les fruits, les racines, les tiges, puis ensuite utilisées comme moyen médical grâce à la découverte progressive de leurs vertus médicinales et ce, dès le Neandertal, il y a 250 000 ans.

### Les époques-clés de la phytothérapie

#### a) 3000 avant J.-C. :

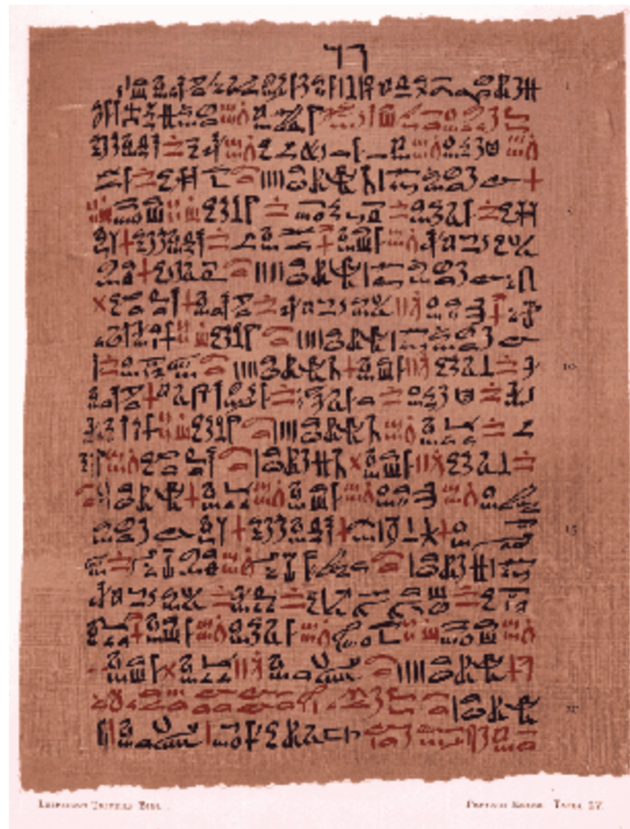
À cette date, c'est à NIPPUR qu'ont été écrits les premiers textes en caractères cunéiformes, regroupant les différentes plantes à visées médicales. Découverts en 1948 en Mésopotamie, ils furent écrits sur des tablettes d'argile qui recensaient 250 espèces environ. Déjà à cette époque, le thym et le saule (traitement du paludisme, alias la fièvre des marécages) étaient utilisés en décoction filtrée. En effet, l'ancienne NIPPUR, environ 160 kilomètres au sud-est de Bagdad, se situait le long de l'Euphrate, dans des zones marécageuses.



#### b) 1500 avant J.-C. :

C'est à Louxor qu'Edwin Smith a découvert, en 1862, le papyrus décrivant l'utilité de plus de 500 plantes ainsi que 700 « recettes médicamenteuses » où y sont décrites, pour la première fois, les maladies mais également leurs traitements. Ce « papier » est plus communément appelé papyrus d'Ebers, car c'est cet archéologue qui en a fait la traduction.

Cet ouvrage, de vingt mètres de long, contient 877 paragraphes et est, à ce jour, le plus grand recueil médical de cette période. Bien que l'on y trouve de nombreuses maladies et traitements par les plantes, qui sont le fruit d'observations empiriques, on y trouve aussi des « recettes » qui s'apparentent davantage à de la magie. Un oignon avec un peu de mousse de bière serait un remède efficace contre la mort. En revanche, on évoque déjà les bienfaits du charbon, qui, de nos jours, est un outil médicamenteux indispensable en pharmacie.



D'après Le Papyrus d'Ebers, le médecin serait protégé par trois textes. Les deux premiers sont destinés à la protection du médecin qui entre dans l'atmosphère dangereuse entourant le malade. Le dernier évoque les différents soins à apporter au médecin malade en cas de punition des démons qu'il combat.

Au II<sup>ème</sup> millénaire avant J-C, l'Egypte fut une des premières civilisations à développer puis à conserver des traces écrites de la médecine par les plantes. La connaissance de ces dernières ainsi que leurs utilisations appropriées migra alors petit à petit de façon durable vers l'occident :

- Grèce
- Rome

Et de là, s'étendit aux territoires romains.

### **c) 400 ans avant J.-C. :**

C'est en Grèce qu'est né l'un des plus grands médecins et philosophes de l'époque, Hippocrate le Grand ou encore Hippocrate de Cos, qualifié comme le « père de la médecine ». En effet, il a réformé l'art de la médecine en la séparant des autres disciplines

qui lui sont rattachées telles que la magie, la philosophie ou encore la religion, et ce grâce à l'ouverture de l'école de médecine hippocratique où il enseignait la médecine scientifique. Il répertoria plus de 200 drogues dans son œuvre « CORPUS HIPPOCRATICUM » contenant 45 ouvrages (60 livres) sur la médecine dont on ne sait véritablement de qui ils proviennent (étudiants ou autres médecins), à cause de leur divergence médicale. Toutefois, cette œuvre lui est entièrement attribuée. C'est de ce CORPUS qu'on a extrait le serment d'Hippocrate qui fixe une éthique, encore présente de nos jours.

Selon Hippocrate, « c'est la nature qui guérit le malade » et toujours dans le but de ne pas nuire.



Au début de l'ère chrétienne, Dioscoride, médecin et botaniste grec, approfondit l'art de la phytothérapie grâce à son ouvrage « MATERIA MEDICA » où il décrit près de 600 « simples » qui sont à l'origine de la pharmacopée, qui restera en vigueur jusqu'à la Renaissance.

Tout comme Hippocrate est le père de la médecine, on considère Galien, médecin grec né à Pergame (Turquie) vers 129 après J.-C., comme le père de la pharmacie. En effet, il a réussi à innover dans la confection des médicaments. Aujourd'hui encore, on se réfère à son nom à travers le terme de « galénique ».

#### **d) Le moyen-âge :**

Au VIIIème siècle, vers l'an 820, Charlemagne imposa, par le capitulaire de Villis, la culture de 94 plantes dans les monastères. Outre les tâches religieuses, les monastères étaient des lieux de recherche, d'enseignement mais étaient également des lieux de culture. C'est de là que sont nés les jardins médicinaux. Les moines, ayant la connaissance mais aussi

la matière médicale, pouvaient ainsi pratiquer eux-mêmes la médecine à base de plantes. Ce n'est qu'au XI<sup>ème</sup> siècle que la médecine sera séparée du domaine religieux. Ce qui provoqua l'explosion des différentes activités professionnelles liées à la santé comme médecins, marchands ou préparateurs de médicaments. Ceci étant possible avec la création d'écoles spécialisées. Les boutiques d'apothicaires apparaissent alors au XIII<sup>ème</sup> siècle ; apothicaire signifiant boutiquier en latin, qui lui confère les droits de produire et de délivrer des médicaments.

### **e) La Renaissance**

Grâce à ses expéditions sur le continent américain, Christophe Colomb découvrit et importa un certain nombre de nouvelles plantes comme la coca, le maté (stimulant), le quinquina (paludisme), ou encore l'ipéca (anti-diarrhéique).

A la fin du XV<sup>ème</sup> siècle, les officines furent obligées de se démarquer des épiceries en exposant un mortier, caractéristique de la préparation pharmaceutique, ou alors un crocodile sur la devanture, qui symboliserait le principe de signature. L'aspect et la forme de la plante définiraient les différentes propriétés thérapeutiques. Paracelse, médecin suisse, approuva cette théorie. Par exemple, il utilisait la reine des prés, qui pousse dans des milieux humides, pour soulager les articulations douloureuses en cas d'humidité. Ce médecin fut le premier à parler de dose : « c'est la dose qui fait le poison ». Cette théorie donna naissance, par la suite, à l'homéopathie.

Suite à la déclaration royale de 1777, Louis XVI sépara définitivement le métier d'apothicaire et d'épicier grâce à la création du « collège en pharmacie », ce qui confère aux pharmaciens, par la même occasion, le monopole pharmaceutique et précise également les droits et devoirs des Maîtres en pharmacie. La différence entre apothicaire et épiciers se faisait au niveau de la délivrance. Effectivement, l'apothicaire délivrait dans un but thérapeutique, tandis que « les épiciers continueront à avoir le droit et la faculté de faire le commerce en gros des drogues simples, sans qu'ils puissent en vendre et en débiter au poids médicinal » (extrait de la déclaration royale de 1777).

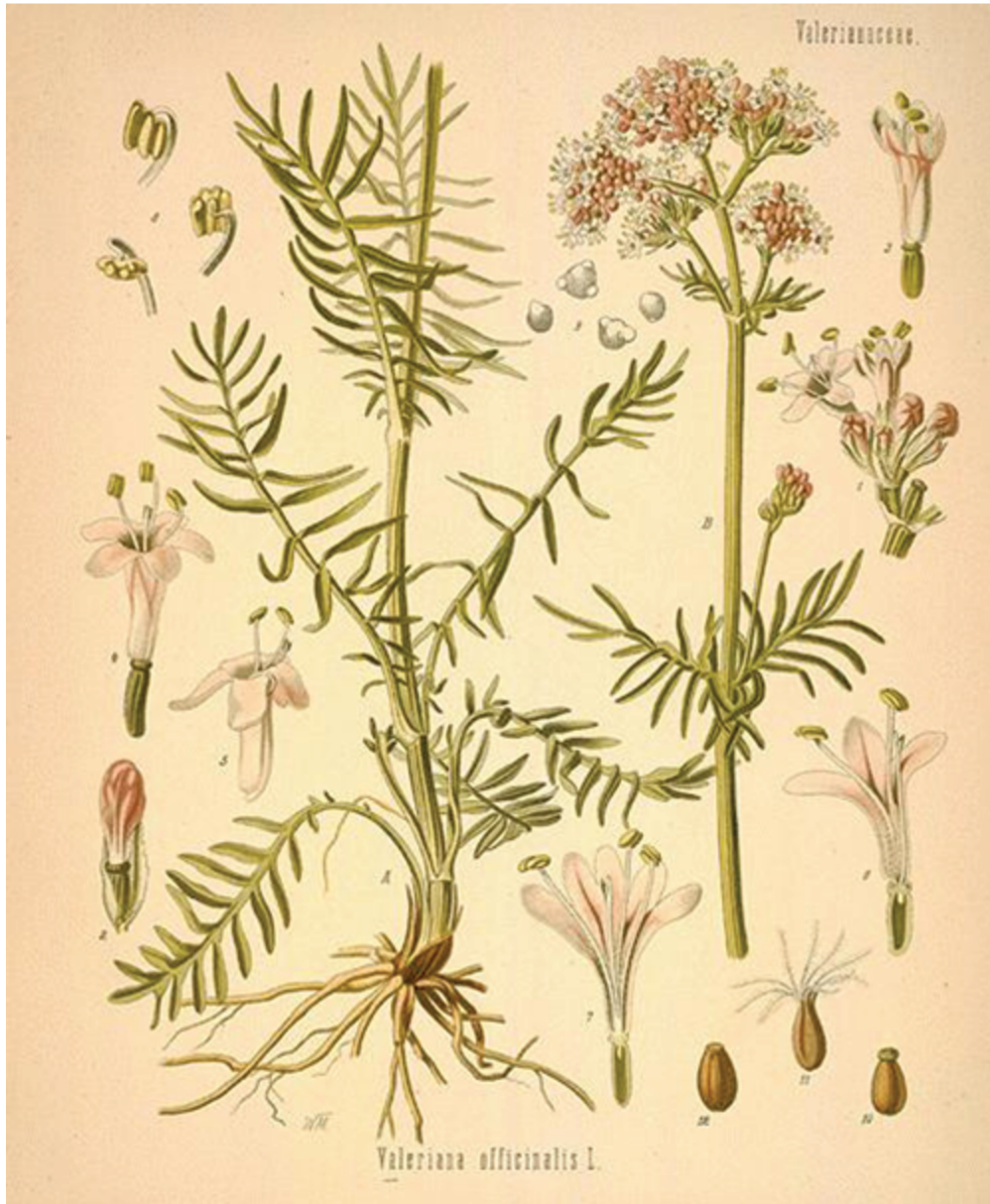
### **f) les Temps Modernes :**

À partir du XIX<sup>ème</sup> siècle, c'est une nouvelle ère qui débuta grâce à l'arrivée des chimistes qui approfondissaient leurs recherches sur les principes actifs d'origines végétales, leur permettant alors une meilleure connaissance et une mise en évidence de certaines molécules comme la morphine. De même, ils travaillaient sur leur extraction afin de les isoler pour les reproduire synthétiquement et en faire des « médicaments ».

Ce développement de synthèse aboutira alors à l'extinction petit à petit de la phytothérapie au XX<sup>ème</sup> siècle. La découverte de nouvelles molécules telles que la pénicilline par Fleming en 1928 ou encore la vaccination par Pasteur ont fortement joué dans la disparition progressive de la médecine par les plantes.



**La valériane (*Valeriana officinalis* L.)**



*D'après GFMER*

Cette plante fait partie de la famille des Caprifoliacées. Son étymologie vient du latin « valere » qui signifie « bien se porter », « être vigoureux »

Elle est également appelée dans différents écrits :

Guérit tout  
Herbe aux chats  
Herbe aux coupures  
Herbe de saint Georges  
Herbe du loup  
Herbe Notre Dame

*D'après Dorvault, Bonnier*

Son usage sédatif est attesté dans des textes particulièrement anciens datant de l'époque gréco-romaine et écrit par Galien ou encore Hippocrate, mais c'est à partir du XVII<sup>ème</sup> siècle qu'elle est employée dans le traitement de l'épilepsie, de l'hystérie, de l'hypocondrie et autres troubles nerveux.

*D'après Moatti-Musarella*

Cette plante reste assez répandue en France où on la trouve surtout dans les milieux frais et humides : sur le bord des ruisseaux, des fossés, dans les bois humides, mais parfois aussi au bas des coteaux, dans une terre sèche et sablonneuse qui influe sur la coloration des racines. Elle peut atteindre une très grande taille, jusqu'à deux mètres.

Pour les besoins pharmaceutiques, la Valériane officinale se cultive dans de nombreux pays : France, Allemagne, Belgique, Grande-Bretagne, Hollande, Pologne et Roumanie pour l'Europe, ainsi qu'au Japon, Mexique et Etats-Unis.

La récolte s'effectue en mars – avril pour les racines des plantes mises en place l'année précédente et en octobre – novembre pour celles de l'année. On arrache les racines que l'on nettoie, on lave rapidement sans gratter et on les fend en deux si elles sont trop grosses. On passe ensuite au séchage (avec un séchoir à air chaud si la récolte est importante) à 35°C maximum. C'est lors de ce séchage que la racine prend son odeur caractéristique. On estime que le rendement de 10 kg de racines fraîches varie entre 2 kg 500 et 2 kg 890 de racines sèches.

*D'après Grey-Wilson, Paris et Moyse*

La Valériane est une plante herbacée vivace pouvant atteindre jusqu'à deux mètres. Les tiges sont creuses, cannelées, ramifiées seulement dans le haut (inflorescence) avec une pousse centrale et deux latérales.

Les feuilles sont dépourvues de stipules et sont opposées sur la tige florifère. Elles sont pennatiséquées (sept à vingt-et-un segment), à lobes dentés et sont basales ou caulinaires avec une face inférieure légèrement velue.

Les fleurs, odorantes, sont blanches ou roses, groupées en cymes terminales ombelliformes. La corolle, en entonnoir, est presque régulière. Chaque fleur naît à l'aisselle d'une bractée ovale, allongée, ciliée et membraneuse sur les bords. Elles possèdent trois



étamines insérées au tube de la corolle et trois carpelles uniovulés mais dont un seul est fertile.

Le fruit est un akène glabre, ovale, surmonté du pappus (aigrette plumeuse qui est le prolongement du calice après floraison).

Les parties souterraines sont constituées : - d'un rhizome de deux à cinq centimètres de long sur 1,5 à 3 centimètres de large, recouvert de racines cassantes et ridées longitudinalement. Il est de forme ovoïde à cylindrique ;

- de racines très abondantes, cylindriques, fines, longues et à cassure courte ;

- de stolons à cassure fibreuse présentant des entre-nœuds striés longitudinalement.

Ces trois parties exhalent une forte odeur caractéristique et désagréable lorsqu'elles sont desséchées.

En pharmacie, on utilise les organes souterrains, c'est-à-dire le rhizome, les racines et les stolons.

*D'après Dorvault, Rombi, Paris et Moysse*

Les molécules, aujourd'hui connues, pouvant intervenir dans l'activité sont de nature terpénique : sesquiterpènes et iridoïdes.

#### Les valépotriates :

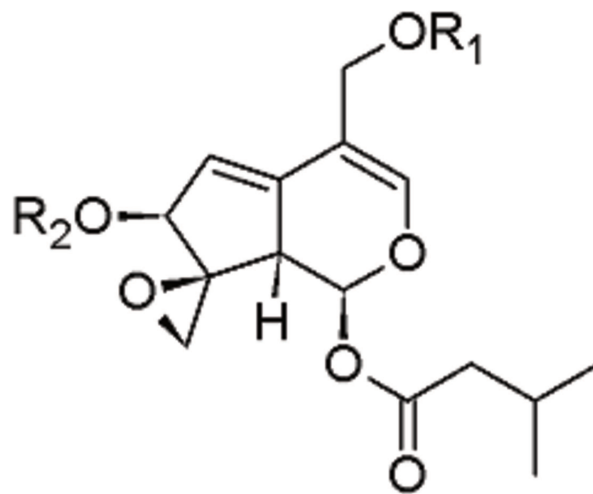
Ce sont des iridides très spécifiques. Il s'agit d'esters lipophiles de triols dérivés de l'iridiane, 8,10-époxydés, 3(4)-5(6)-diéniques (valtrate, isovaltrate, acévaltarte) ou 3(4)-monoénique (dihydrovaltrate, isovaléroxy-hydroxydihydrovaltrate). Leurs structures sont donc très proches mais se différencient de par la nature des acides aliphatiques (acétique, isovalérique qui estérifient les trois hydroxyles en C1, C7 et C11.

Il faut savoir que valtrate et isovaltrate sont majoritaires et que la teneur générale en valépotriates est comprise entre 0,8 et 1,7%.

Cependant ces composés sont particulièrement instables et l'on considère qu'une teinture de racine ne contient qu'environ un tiers des valépotriates originels au bout de vingt jours conservée à 20°C.

A noter que ces valépotriates ne sont extractibles de la racine qu'avec des solutions hydro-alcooliques titrant 70% au minimum d'éthanol.

Les valépotriates ont, certes, chez l'animal, un effet faiblement tranquillisant, sédatif et spasmolytique mais les pharmacologues se concentrent maintenant sur d'autres constituants comme l'acide valérénique et ses dérivés.

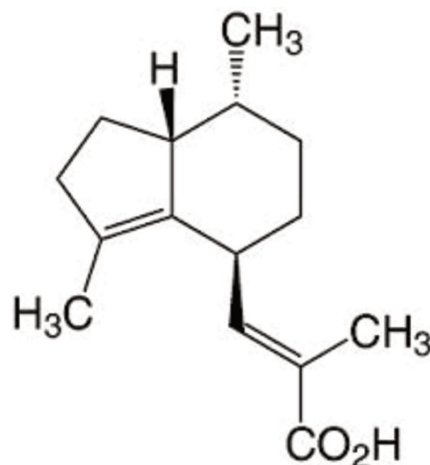


R1 = acétyle, R2 = isovaléryle Valtrate  
 R1 = isovaléryle, R2 = acétyle Isovaltrate

L'acide valérénique et ses dérivés :

Ce sont des acides carboxyliques cyclopentaniques, chimiquement stables et non volatils. On trouve donc l'acide valérénique, l'acide acétoxyvalérénique et l'acide hydroxyvalérénique. Ce dernier se trouvant dans les racines mal conservées.

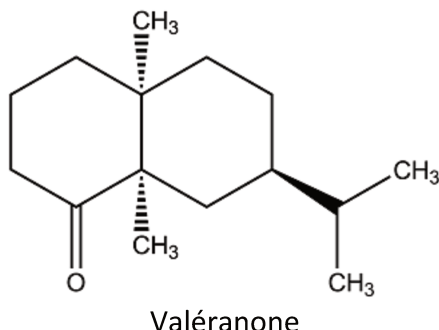
La teneur est généralement de 0,2 à 0,7% avec une teneur maximale au mois de mars pouvant atteindre jusqu'à 0,9%.



Acide valérénique

### Autres sesquiterpènes :

On aura ensuite des sesquiterpènes volatils (que l'on retrouvera dans l'huile essentielle) : Valéranone, valérenal, valérianol... cette fraction volatile sera de 2 à 20mg/kg à partir de la racine sèche.



### Les alcaloïdes :

On aura également, à l'état de trace, des alcaloïdes à hauteur de 0,05 à 0,1% : Actinidine, valérine...

*D'après Dorvault, Bruneton, Bézanger-Beauquesne, Pinkas et Torck*

La valériane étant la plante référence dans l'insomnie, on trouve une multitude d'ouvrages plus ou moins contradictoires. Cela vient également du fait que les extraits testés ont très souvent des compositions différentes.

En effet, même si tous les écrits rapportent des effets sédatifs intéressants, l'identité des substances responsables en proportion n'est pas certaine. Des expérimentations « in vitro » avec des préparations de cerveaux de rats ont abouti à suspecter une interaction des constituants d'un extrait de valériane avec les récepteurs au GABA. Cependant, la nature de ces substances restant à déterminer et leur pertinence « in vivo » n'est pas encore prouvée.

L'acide valérénique et ses dérivés restent, aujourd'hui, favoris. En effet, chez la souris, un extrait aqueux alcalin de racines standardisé en acide valérénique possède un effet sédatif léger et proportionnel à la dose administrée.

Il est important de préciser que deux essais versus oxazépam à faible dose ont été réalisés et dont la conclusion signifie qu'aucun critère d'évaluation du sommeil n'a été significativement différent en comparant la valériane et l'oxazépam. Cependant, ces deux études montrent leur limite commune qu'est l'absence de bras placebo. D'autres essais cliniques seraient donc nécessaires.

Au niveau des effets indésirables, on note une quasi-absence de ces derniers avec, très rarement à dose très élevée, des maux de tête, des nausées, des coliques et des troubles du rythme cardiaque.

A l'officine, on conseillera la prise de Valériane sous forme de teinture mère à raison de XV gouttes diluées dans de l'eau peu avant le coucher.

On en retrouvera également dans les spécialités telles que :

- Arkogélules Valériane°
- Euphytose°
- Mediflor° tisane calmante – troubles du sommeil n°14
- Spasmine°
- Tanquital°

L'Aubépine (*Crataegus laevigata* (Poiret) - *Crataegus monogyna* Jacq.)



D'après GFMER

*D'après Bloch et von Wartburg*

Cette plante fait partie de la famille des Rosacées. Son étymologie latine « *crataegos* » transcrit du grec *krataegos* ou *kratos* signifiant « force » (allusion à la dureté du bois). Alors que le nom français dérive des mots latins « *albus* » signifiant « blanc » et « *spina* » signifiant « épine » d'où son surnom d'Épine blanche.

*D'après Dorvault*

Elle est également appelée dans différents écrits :

- Aubépine épineuse
- Cenellier
- Épine blanche
- Épine de mai
- Épine noble
- Hague de cochon
- Pain d'oiseau
- Pommetier

*D'après Flora Medicina*

On l'utilisait déjà dans la Grèce antique comme symbole de protection et de pureté et l'on en parait les chambres nuptiales et les berceaux afin de chasser les « mauvais esprits ».

C'est au cours du XIX<sup>ème</sup> siècle qu'on lui a découverte des propriétés traitantes sur les affections cardiaques pour traiter l'hypertension et les palpitations ; surtout utilisée comme diurétique.

*D'après Paris et Moyse*

L'aubépine est un arbuste épineux très présent en France, comme dans presque toutes les zones tempérées de l'hémisphère nord.

En France, on la récolte surtout en Auvergne. On cueille les sommités fleuries en début de floraison entre avril et juin selon les régions. Les fruits, eux, sont récoltés fin septembre et l'écorce en hiver.

L'aubépine est un arbuste épineux de deux à quatre mètres de haut. Sur les jeunes arbrisseaux, l'écorce est lisse et gris clair, pour ensuite devenir brune et écaillée.

Les feuilles sont de couleur vert brillant et sont lobées et caduques. Elles ont 3,5 ou 7 lobes obtus peu profonds pour *C. laevigata* ou 3 à 5 lobes aigus plus profonds et écartés pour *C. monogyna*

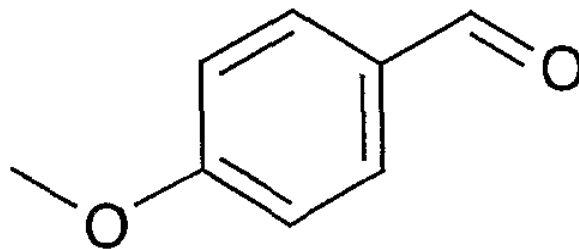
Les fleurs sont blanches, voire faiblement rosées, odorantes et regroupées en corymbes. Elles sont constituées de 5 sépales triangulaires réfléchis, de 5 pétales blancs et d'un androcée à nombreuses étamines insérées sur le bord d'un réceptacle brun-vert.

Le fruit mature est une petite drupe ovoïde et farineuse. Il est rouge et couronné par le reste des 5 sépales et renferme une seule graine.

En pharmacie, on utilise les corymbes (sommités fleuries) pouvant présentées, à leur base, quelques petites feuilles ; les parties ligneuses ne pouvant pas représenter plus de 10% du poids de la drogue.

*D'après Bruneton Dorvault, Rombi, Paris et Moyses*

Chimiquement, la composition de la drogue obtenue est complexe et aucun principe actif d'importante propriété hypnotique n'a réellement été isolé. Les rameaux fleuris renferment des acides triterpéniques, des amines aromatiques, une trace d'huile essentielle (surtout l'aldéhyde anisique lui donnant son odeur agréable), des acides-phénols, des flavonoïdes et des proanthocyanidols.



Aldéhyde anisique

Les constituants, participant certainement à l'activité, les plus intéressants sont les oligomères procyanidoliques. En effet, l'aubépine est réputée active sur le myocarde et ces oligomères pourraient participer à cette activité mais leur absorption dans l'organisme reste très faible. C'est donc une drogue active sur le cœur dont elle renforce et ralentit les contractions et qui provoque une vasodilatation des coronaires et qui est légèrement hypotensive. Elle est peu toxique et ne s'accumule pas dans l'organisme.

Ainsi, l'aubépine peut être utilisée dans le traitement des palpitations, mais même si on peut faire un lien entre l'érythisme cardiaque et la plainte d'une insomnie, l'indication de l'Aubépine dans les problèmes de sommeil n'a jamais été réellement démontrée.

A l'officine, on conseillera la prise d'Aubépine sous forme de teinture mère à raison de XXX à LXXX gouttes diluées dans de l'eau peu avant le coucher.

On en retrouvera également dans les spécialités telles que :

- Arkogélules° Aubépine
- Cardiacalm°
- Euphytose°
- Spasmine°
- Sympathyl°
- Tranquital°

**Le pavot de Californie (*Eschscholtzia californica* Cham.)**



COMMON CALIFORNIA-POPPY  
*Eschscholtzia californica* Cham.  
POPPY FAMILY

*D'après GFMER*



*D'après Bloch et Von Wartburg*

Cette plante fait partie de la famille des Papavéracées. Son nom provient du botaniste estonien Johann Friedrich Gustav von qui ramena cette plante de Californie en Europe au XIXème siècle. C'est de là que provient le nom d'espèce « *californica* ».

*D'après Dorvault*

Elle est également appelée :

Globe du soleil

Pavot jaune de Californie

Escholtzia

*D'après Flora Medicina*

Elle est utilisée en médecine traditionnelle par les indiens de Californie et ces derniers consommaient, comme légumes, les feuilles bouillies ou grillées. Elles étaient employées comme remède pour les coliques, les maux de dents, localement en cataplasme contre les ulcères ou encore pour inhiber la sécrétion lactée.

*D'après Bruneton, Rombi et la  
Pharmacopée française*

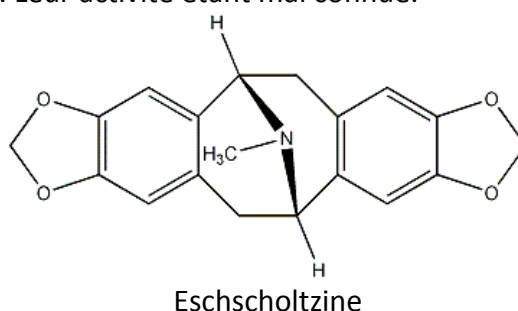
Cette plante très souvent présente dans nos jardins est originaire de Californie où elle colonise de grandes étendues autant sur les dunes côtières, que dans les plaines ou les vallées arides. En France, on la cultive dans la région de Montpellier et sur la côte atlantique, de préférence sur des sols secs et sablonneux exposés au soleil. Les fleurs apparaissent de mai à septembre.

Cette plante fait quarante à cinquante centimètres de hauteur ; elle est annuelle, parfois bisannuelle ou encore vivace selon les variétés et les conditions de culture. Elle est entièrement glabre avec des tiges cannelées, des feuilles vertes découpées profondément en segments linéaires et par des fleurs à 2 sépales caducs dont la corolle se referme en redressant quatre pétales libres et jaunes lorsque le soleil tombe. Ses différentes parties renferment un latex incolore. Le fruit est une capsule en forme de silique de six à huit centimètres.

*D'après Bruneton, Dorvault, Rombi*

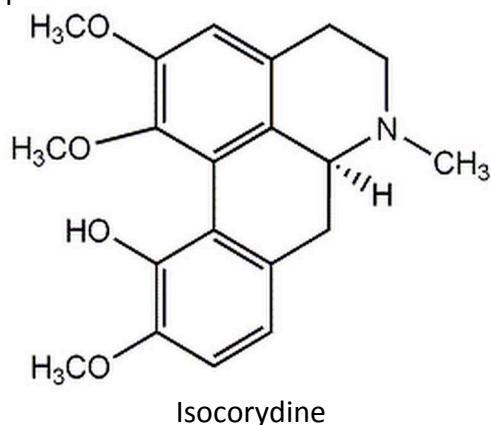
En pharmacie, on utilise la plante dans son ensemble dont la composition est assez bien connue, surtout pour les alcaloïdes qui seraient responsables d'une activité sur le sommeil.

Les pavines sont majoritaires et caractéristiques du genre, avec l'eschscholtzine dans la plante entière et les graines. Leur activité étant mal connue.



Les protopines sont également isolées, principalement l'allocryptine, à plus forte concentration dans les racines. Elles ont des activités spasmolytiques, anticholinergiques, antiarythmiques et antibactériennes.

Les aporphines viennent ensuite, avec la glaucine dans les parties aériennes et l'isocorydine dans la plante entière. Elles ont des propriétés antithrombotique, analgésique, anti-inflammatoire, antifongique et sédatif.



Les benzophénanthridines ne seront présentes qu'à l'état de trace dans les feuilles et les tiges mais beaucoup plus présentes dans les racines. Elles auraient une activité sédatif.

Chez la souris, la teinture d'eschscholtzia prolonge la durée du sommeil et réduit l'activité motrice et l'extrait hydro-alcoolique est sédatif et anxiolytique. Il est, d'ailleurs, particulièrement intéressant de constater que cette double activité était antagonisée par le

Flumazénil, molécule antagoniste des récepteurs aux Benzodiazépines. Mais cela reste à confirmer chez l'homme. En effet, les observations sur l'Homme montrent une diminution du délai d'endormissement mais cela reste à confirmer pas des essais cliniques.

La tolérance à cette plante est bonne et sa toxicité semble nulle.

A l'officine, on conseillera la prise d'*Eschscholtzia* sous forme de teinture mère à raison de XL gouttes diluées dans de l'eau peu avant le coucher.

On en retrouvera également dans les spécialités telles que :

- Arkogélules° *Eschscholtzia*
- Sympathyl°

Le Houblon (*Humulus lupulus* L.)



D'après GFMER

D'après Bloch et Von Wartburg

Cette plante fait partie de la famille des Cannabacées. Son étymologie vient du latin « humus » signifiant la terre. Cette étymologie est due au fait les tiges de cette plante rampent par terre si elles ne sont pas maintenues. Le terme « lupulus » signifiant le petit loup, terme désigné par Pline à cette plante.

*D'après Dorvault*

Il est également appelé :

Couleuvrée septentrionale

Houblon à bière

Houblon vulgaire

Vigne du Nord

*D'après Flora Medicina*

C'est vers le Xème siècle que les médecins arabes ont mis en évidence ses propriétés calmantes et soporifiques. En effet, ils remplissaient des oreillers de cônes de houblon afin de favoriser le sommeil des enfants agités et nerveux.

C'est seulement au XIIème siècle que le houblon a été introduit dans nos régions.

*D'après Dorvault, Paris et Moyse*

En France, on en retrouve dans les haies, à la lisière des bois frais. Il est cultivé en Flandres et en Alsace ainsi que dans toute l'Europe tempérée humide et Amérique de Nord.

La floraison des cônes a lieu de juillet à septembre, la récolte se faisant à maturité d'août à septembre. Les cônes seront, ensuite, séchés à une température inférieure à soixante degrés.

Le houblon est une plante dioïque, vivace par ses racines à tiges grimpantes et volubiles. Elle peut atteindre, à l'état sauvage trois à quatre mètres de hauteur, ainsi que dix mètres en culture.

Ses feuilles sont opposées (avec une ressemblance à celles de la vigne vierge).

Concernant les fleurs, les mâles et les femelles sont sur des pieds différents. Les mâles étant sur des grappes rameuses à l'aisselle des feuilles, les femelles étant groupées en cônes eux-mêmes réunis en grappe à l'extrémité des rameaux. Chaque cône ovoïde est constitué par de nombreuses bractées foliacées jaunâtres qui se recouvrent les unes les autres.

A l'aisselle de chacune sont insérées deux fleurs femelles donnant, après fécondation, un akène.

En pharmacie, on utilise surtout les inflorescences femelles (cônes) qui sont parvenues à maturité. On les fait sécher à une température inférieure à soixante degrés. On obtient ainsi dix à douze pourcent de lupuline après battage, avec une odeur forte et une saveur amère.

*D'après Bruneton, Dorvault, Paris et  
Moïse*

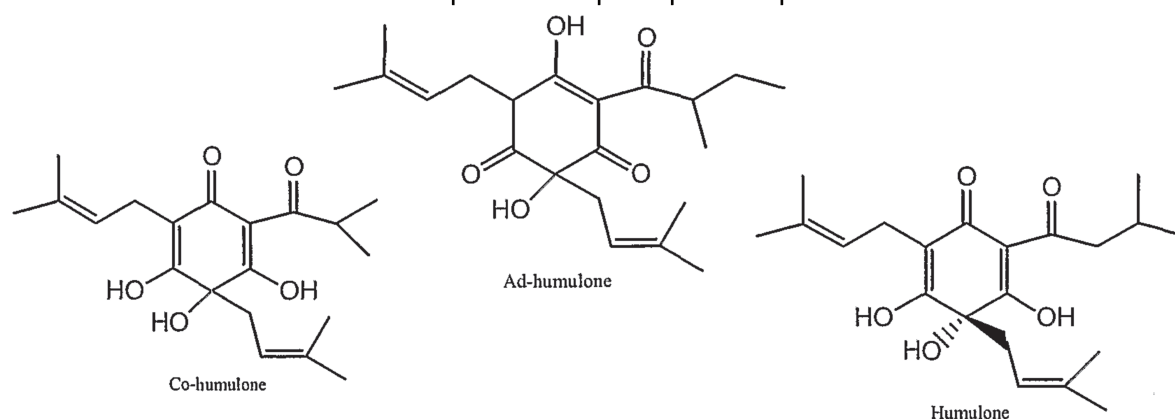
Les principaux actifs sont représentés dans l'oléo-résine :

L'huile essentielle, dont la teneur varie de 0,3 à 1 pour cent est principalement constituée de carbures sesquiterpéniques et monoterpéniques. Elle contient également des composés oxygénés et du 2-méthyl-but-3-én-2-ol provenant de la décomposition des humulones et lupulones et dont la quantité augmente avec la durée de stockage.

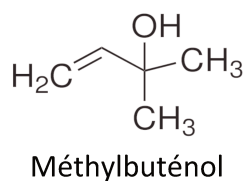
Des substances amères, dérivées prénylés du phloroglucinol, classées en deux groupes d'acides amers,  $\alpha$  et  $\beta$ , en fonction de leur nombre de substituants isoprényl.

L'humulone est le principal constituant du groupe  $\alpha$  accompagnée de cohumulone et d'adhumulone. Leurs équivalents dans la série  $\beta$  étant la lupulone, la colupulone et l'adlupulone. La teneur de ces constituants pouvant dépasser les vingt pourcent.

A noter que le processus de fabrication de la bière conduit à une transformation partielle des  $\alpha$ -acides en iso- $\alpha$ -acides qui sont les principaux responsables de l'amertume.



Pendant très longtemps, on a attribué l'effet sédatif des préparations à base de houblon au méthylbuténol. En effet, ce composé entraîne une narcose chez la souris et une diminution de la motilité chez le rat. Cependant, ce composé n'est présent qu'à l'état de trace dans les extraits proposés sur le marché.



De plus, les acides  $\alpha$  augmentent l'effet inducteur du pentobarbital sur le sommeil avec un léger effet antidépresseur et les acides  $\beta$ , également léger antidépresseur, réduisent l'action du pentobarbital.

Il est intéressant de noter qu'un essai à trois bras réalisé avec une association valériane – houblon, placebo et valériane durant quatre semaines a constaté que le mélange valériane – houblon a diminué le temps d'endormissement mieux que la valériane seule ou

que le placebo. Le problème étant qu'il n'y a eu que huit à dix patients évalués par bras, ce qui ne peut aboutir à une conclusion certaine.

Il n'a pas été rapporté d'effets toxiques ni d'effets indésirables lors de quelconque traitement par le houblon. On peut même noter qu'une consommation modérée de bière ne serait pas néfaste pour la santé.

A l'officine, on conseillera la prise du Houblon sous forme de teinture mère à raison de XXX gouttes diluées dans de l'eau peu avant le coucher.

On en retrouvera également dans les spécialités telles que :

- Arkogélules° Houblon
- Cyclamax°
- Menophytea° sommeil



La Mélisse (*Melissa officinalis* L.)



D'après GFMER



*D'après Bloch et Von Wartburg*

Cette plante fait partie de la famille des Lamiacées. Son étymologie provient du latin « melissophullon » signifiant « feuille à abeilles ». En effet, cette plante attire particulièrement les abeilles.

*D'après Dorvault, Valnet*

Elle est également appelée :

Céline  
Citronnelle  
Herbe au citron  
Piment des ruches  
Thé de France

En effet, ses feuilles dispensent une odeur de citron lorsqu'on les froisse, due au contenu des poils épidermiques excréteurs.

*D'après Moatti et Musarella, Bézanger-Beauquesne*

Originaire d'Asie mineure, cette plante fut introduite au cours du Moyen Age en France et sa culture a commencé, comme bien souvent, dans les monastères. D'ailleurs, c'est au cours du XVIIIème siècle que la mélisse donne naissance à « l'eau des carmes » encore commercialisée de nos jours.

Aujourd'hui, elle croît de façon spontanée dans presque toute la France, mais tout particulièrement dans les lieux incultes frais du Midi, dans les Alpes, les Pyrénées ; on la rencontre même aux environs de Paris. Elle est également cultivée dans de nombreux jardins et dans les champs de plusieurs départements.

Les feuilles sont récoltées par temps sec, parfois jusqu'à trois fois par an. Elles seront ensuite séchées rapidement à moins de quarante degrés.

*D'après Dorvault, Paris et Moyse*

La mélisse est un sous-arbrisseau en touffes qui est vivace avec une taille de cinquante à quatre-vingt centimètres.

Ses feuilles pétiolées, opposées, cordiformes et crénelées sont vert pale sur la face inférieure et vert foncé sur la face supérieure avec une pilosité éparsesur cette dernière et le long des nervures de la face inférieure.

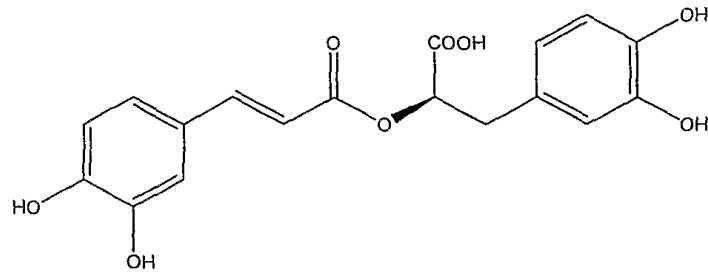
Les fleurs sont d'abord jaunes, puis blanches en verticilles axillaires.

Les fruits sont formés de quatre akènes et de couleur brune.

*D'après Bruneton, Dorvault*

Du point de vue de la drogue, la composition est assez bien connue, avec des triterpènes (ursane, oléanane, lupane), des polyphénols et une teneur inférieure à 0,3 pourcent en huile essentielle.

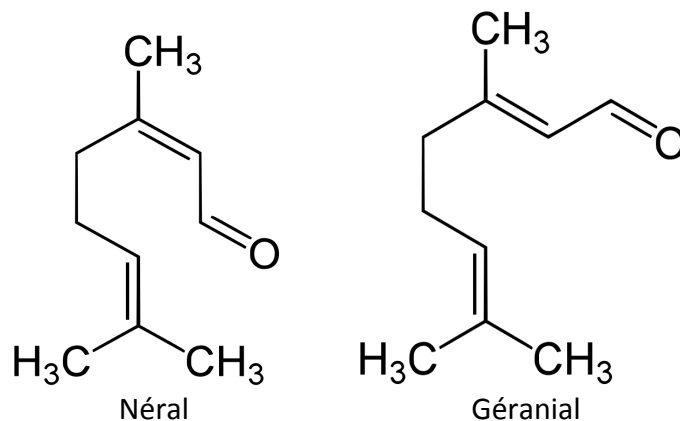
Les polyphénols : on y trouve surtout la classe des acides-phénols, ici dérivés de l'acide caféique : dimère comme l'acide rosmarinique et trimères comme les acides mélitriques, ainsi que la classe des flavonoïdes comme la rhamnocitrine, l'isoquercitroside et les 7-glucosides de l'apigénol et du lutéolol.



Acide rosmarinique

L'huile essentielle : elle renferme plus de soixante-dix constituants différents mais surtout caractérisée par la présence d'aldéhydes monoterpéniques : citral ( géraniol + néral) en quantité très variable, citronellal (en quantité importante dans certains lots allemands),  $\beta$ -caryophyllène et son époxyde, méthylhepténone (résultant de la dégradation du citral)...

A noter que le rapport néral / géraniol est constant et égal à  $\frac{3}{4}$  malgré des teneurs variables.



Chez la souris, l'extrait hydro alcoolique est sédatif du système nerveux central. Cet effet est également présent pour l'huile essentielle qui, par voie orale à hauteur de trois milligrammes par kilogramme, diminue la motilité des souris.

A faible dose, l'extrait hydro alcoolique potentialise le sommeil induit par le pentobarbital.

Des mélanges de Valériane et de mélisse ont été testés lors de quelques essais et les résultats montrent que l'on ne peut pas affirmer objectivement l'activité de la mélisse pour améliorer la plainte d'insomnie.

Toutefois, une lotion à base d'huile essentielle en application sur la peau chez les patients déments aurait produit un léger effet sédatif avec diminution de l'agitation plus importante qu'avec application d'un placebo.

Par voie orale, un « petit » essai a également permis de noter cet effet sur l'agitation avec un extrait hydro alcoolique.

Cependant, la faible ampleur de ces essais ne permet pas d'affirmer pleinement une réelle efficacité pour le sommeil.

La mélisse ne présente ni toxicité aiguë, ni toxicité chronique.

A l'officine, on conseillera la prise de Mélisse sous forme de teinture mère à raison de XL à L gouttes diluées dans de l'eau peu avant le coucher.

On en retrouvera également dans les spécialités telles que :

- Arkogélules° Mélisse
- Mediflor° tisane calmante – troubles du sommeil n°14

La passiflore (*Passiflora Incarnata* L.)



D'après GFMER

*D'après Bloch et Von Wartburg*

Cette plante fait partie de la famille des Passifloracées. Son étymologie vient du latin « passio », la passion et de « floris », la fleur. En effet, ce sont les jésuites espagnols qui l'ont ramenée en ce nom du fait de sa ressemblance avec les instruments utilisés lors de la Passion du Christ, à savoir, la couronne et les clous...

*D'après Dorvault*

Elle est également appelée :

Fleur de la Passion  
Passiflore officinale  
Passiflore purpurine  
Passiflore rouge

Cette plante est originaire du sud des Etats-Unis et elle est, aujourd'hui, cultivée dans le bassin méditerranéen, y compris dans le sud de la France et en Italie où elle est récoltée de juin à septembre.

*D'après Dorvault, Paris et Moysse*

La passiflore est une plante grimpante, ou liane, pouvant atteindre six à neuf mètres de long, à écorce vert-gris striée longitudinalement.

Les feuilles sont alternes et longuement pétiolées avec un limbe finement denté. De l'aisselle des feuilles partent des vrilles permettant ainsi à la plante de s'accrocher.

Les fleurs sont solitaires et de grandes tailles, caractérisées par cinq épais sépales de couleur blanche et ornées d'une couronne de filaments pourpres sur l'extérieur. Le pistil se terminant par trois branches stigmatiques globuleuses.

Le fruit est une baie ovoïde charnue, ressemblant à une petite pomme, verdâtre à brun et à chair jaune.

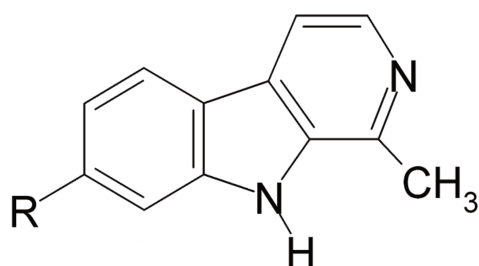
Dès la fin du XIXème siècle, des médecins américains ont remarqué ses propriétés sédatives et l'ont utilisée en neurologie.

On utilise les parties aériennes de la passiflore avec des fragments de tige creuse finement striée, des vrilles et le reste des fleurs, parfois même des fleurs et des fruits.

*D'après Bruneton, Rombi, Paris et Moysse*

De très nombreux composés ont été isolés. Cependant ceux ayant une activité appartiendraient à trois groupes :

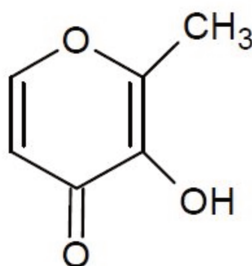
Des alcaloïdes indoliques : ces composés sont dérivés de la  $\beta$ -carboline, sont au nombre de trois et sont présents en très faible quantité (moins de 0,03%) : l'harmane, l'harmol et l'harmine. L'harmane étant majoritaire en quantité sur les deux autres mais à des doses, encore une fois, très faibles ayant pour conséquence qu'il n'est même pas détectable dans la plupart des échantillons commerciaux.



Harmane : R = H  
 Harmol : R = OH  
 Harmine : R = O-Méthyl

Des flavonoïdes : avec une concentration pouvant atteindre jusqu'à 2,5%, ces composants sont majoritairement des di-C-hétérosides de flavones : shaftoside et isoshaftoside, ainsi que des o-glucosides.

Le maltol : on le retrouverait, à hauteur de 0,05%, dans les parties aériennes.



Maltol

Traditionnellement, on attribue à la passiflore des propriétés sédatives, antispasmodiques et tranquillisantes. Ces propriétés seraient, partiellement, confirmées par les expérimentations animales qui ont pu être faites.

Mis à part ces essais cliniques, dont la méthodologie est sommaire et sans critères de jugement cliniques, les données cliniques sur cette plante sont relativement limitées.

Cependant, un essai a été réalisé, comparant une teinture de passiflore avec administration de XVL gouttes versus oxazepam à raison de trente milligrammes, sur trente-six patients. Suite à vingt-huit jours de traitement, aucune différence n'a été remarquée en termes de quantification du score HAM-A (échelle de hamilton) révélatrice de l'anxiété. Il est, cependant, important de préciser la faiblesse du nombre de patients ainsi que l'absence d'expérimentation versus placebo.

Il semblerait que la passiflore ne présente ni toxicité aiguë, ni subaiguë.

A l'officine, on conseillera la prise de Passiflore sous forme de teinture mère à raison de XX à XXX gouttes diluées dans de l'eau peu avant le coucher.

On en retrouvera également dans les spécialités telles que :

- Arkogélules° Passiflore
- Euphytose°
- Mediflor° tisane calmante – troubles du sommeil n°14
- Passiflorine°

## Autres plantes utilisées en fréquence moindre dans le sommeil

*D'après Bruneton*

### Lavande vraie (*Lavandula angustifolia* P. Miller) :

Sous arbrisseau de la famille des Lamiacées, son huile essentielle exercerait, chez la souris, une action dépressive sur le système nerveux central et s'oppose aux effets stimulants de la caféine.

De plus, toujours chez la souris, l'utilisation de l'huile essentielle et du linalol dans une expérimentation de conflit ont mis en évidence un effet calmant.

Cependant, aucune étude randomisée n'a, aujourd'hui, concrètement prouvé l'intérêt de la lavande et de son huile essentielle pour améliorer une plainte d'insomnie.

### Orange amer = Bigaradier (*C. aurantium* L.) :

Arbre de la famille des Rutacées ; pour la fleur, ainsi que pour la feuille, elles sont, traditionnellement, utilisées dans le traitement symptomatique des états neurotoniques, y compris en cas de troubles mineurs du sommeil.

La commission E du BfArM allemande estime que l'efficacité de la fleur d'Oranger amer dans cet usage n'est pas démontrée.

### Verveine odorante (*Aloysia citriodora* Palau) :

Plante ligneuse de la famille des Verbénacées ; une ancienne étude chez l'Homme a démontré une absence d'efficacité sédatrice ou anxiolytique de l'infusion.

### Ballote noire ou Ballote fétide (*Ballota nigra* L.) :

Plante herbacée de la famille des Lamiacées, sa sommité fleurie est réputée sédatrice et anxiolytique. Ces activités sont confirmées par l'expérimentation animale et l'on a la certitude que l'un de ses composés, la verbascoside, exerce une activité sédatrice chez la souris.

Elle renferme également des glycosides phénylpropaniques potentiellement neurosédatifs.

Cependant, aucune expérimentation clinique chez l'Homme ne permet de le vérifier.

## Chez l'enfant ?

Il est important de préciser qu'en phytothérapie quelques spécialités combinant plusieurs plantes existent sous forme de sirop.

### Analyse moyenne pour 1 prise

#### Somdor+° enfant

Extrait de tilleul	225 mg
Extrait de Camomille	150 mg
Extrait de Verveine	150 mg
Extrait d' Eschscholtzia	150 mg
Extrait de Passiflore	75 mg
Eau de fleur d'oranger	300 mg

A noter que les équivalences en plante sèche ne sont pas disponibles.



#### Pediakid° sommeil

Extrait de fleur d'Oranger	170 mg
Extrait de Lavande	170 mg
Extrait de Camomille	170 mg
Extrait de Mélisse	170 mg
Extrait de Marjolaine	170 mg
Extrait d'Aubépine	170 mg
Magnésium	200 mg

A noter que les équivalences en plante sèche ne sont pas disponibles.





## Autres thérapies « douces »

### Homéopathie

*D'après l'APMH, mysommeil*

L'Homéopathie est une méthode de thérapeutique fondée par le Docteur Samuel Hahnemann (1755-1843). Elle a pour principe que « les semblables sont guéris par les semblables ».

En pratique, cela signifie qu'une substance capable de produire certains effets quand elle est assimilée par un sujet sain, peut guérir une maladie qui présente des symptômes semblables.

L'ancien poète indien Kalidasa parlait déjà de ce principe : « Shruyate hipura loke, vishaya visham aushadham », signifiant : « On sait depuis toujours que le poison est le remède contre le poison. » Hippocrate l'avait formulé par l'adage : « Similia Similibus Curentur », c'est-à-dire « les semblables sont guéris par les semblables ».

Selon Hahnemann, une dilution graduelle accompagnée de secousses données au remède le rend à la fois extrêmement puissant et inoffensif, contrairement aux médicaments toxiques de la médecine moderne et de leurs « effets secondaires ». L'homéopathe utilise des puissances qui vont de la teinture-mère jusqu'à la dilution CM (1/100 000<sup>e</sup>).

Pour imaginer cela, une dilution 6 contiendrait approximativement une goutte de la substance originelle, diluée dans un lac. Chaque dilution étant 100 fois plus diluée que celle qui la précède.

Cependant, jusqu'à présent, personne n'a été capable d'expliquer d'une manière satisfaisante comment les remèdes agissent quand ils sont dilués dans des proportions si grandes. Les dilutions semblent pourtant efficaces. Il semblerait que l'énergie accumulée dans la substance se libère au cours du procédé de dilution.

Concernant les troubles du sommeil, on va utiliser des dilutions dites « basses », soit 4 à 5CH ou « moyennes », soit 7 à 9CH en administration 2 à 3 fois par jour pour les troubles passagers, alors que l'on utilisera les dilutions dites « hautes », soit 15 à 30CH en administration hebdomadaire pour les troubles chroniques.

Pour les troubles vraiment très ponctuels, on préférera la prise de 3 granules au coucher que l'on pourra, éventuellement, répéter chaque demi-heure au besoin ou lors du réveil nocturne.

L'un des principaux principes de l'homéopathie est la prise en compte de l'individu dans sa globalité. Ainsi, il n'y aura pas une mais plusieurs possibilités de soigner une personne souffrant d'insomnie selon les causes ou les effets provoqués : stress, chagrin, douleur...

#### Exemples de traitement homéopathique pour l'insomnie due au stress :

- Stress du lendemain (épreuve, examen...) aggravé par la peur de ne pas s'endormir -> *Gelsemium sempervirens* 9CH, « granules » fois par jour (1 dose de 15CH en cas d'examen unique)
- Contrariété, chagrin, idée fixe ruminée toute la nuit -> *Ignatia amara* 9CH, 5 granules par jour
- Hyperexcitation intellectuelle avec profusion d'idées notamment dû à un excès de café -> *Coffea cruda* 9CHn 5 granules avant le coucher.

#### Exemples de traitement homéopathique pour l'insomnie due à la fatigue :

- Transpiration suite à une intervention chirurgicale, une grossesse... -> *China rubra* 9CH, 5 granules matin et soir.
- Surmenage intellectuel avec troubles de la mémoire -> *Kalium phosphoricum* 9CH, 5 granules 2 fois par jour sur une longue période.

#### Exemples de traitement homéopathique pour l'insomnie malgré une sensation de sommeil :

- Décalage horaire -> *Cocculus indicus* 9CH, 3 granules au coucher, à répéter toutes les demi-heures selon les besoins.
- Peur du noir et cauchemars -> *Stramonium* 9CH, 5 à 10 granules au coucher pendant un mois.
- Repas de fête trop abondant et/ou abus d'alcool -> *Nux vomica* 9CH, 5 granules au coucher.

#### Exemples de traitement homéopathique pour les réveils en débuts de nuit :

- Peur violente avec crise d'angoisse -> *Aconitum napellus* 15CH, 5 granules au coucher
- Agitation, anxiété, avec peur de la solitude

-> Arsenicum album 9CH, 3 granules au coucher

#### Exemples de traitement homéopathique pour les réveils en milieu de nuit :

- Couchage douloureux, avec diarrhées ou difficultés respiratoires  
-> Kalium carbonicum 9CH, 3 granules au coucher
- Problèmes personnels ou professionnels, surmenage  
-> Nux vomica 9CH, 3 granules 3 fois par jour

#### Exemples de traitement homéopathique pour les réveils prématurés :

- Surmenage intellectuel avec irritabilité en journée  
-> Kalium phosphoricum

### **L'aromathérapie**

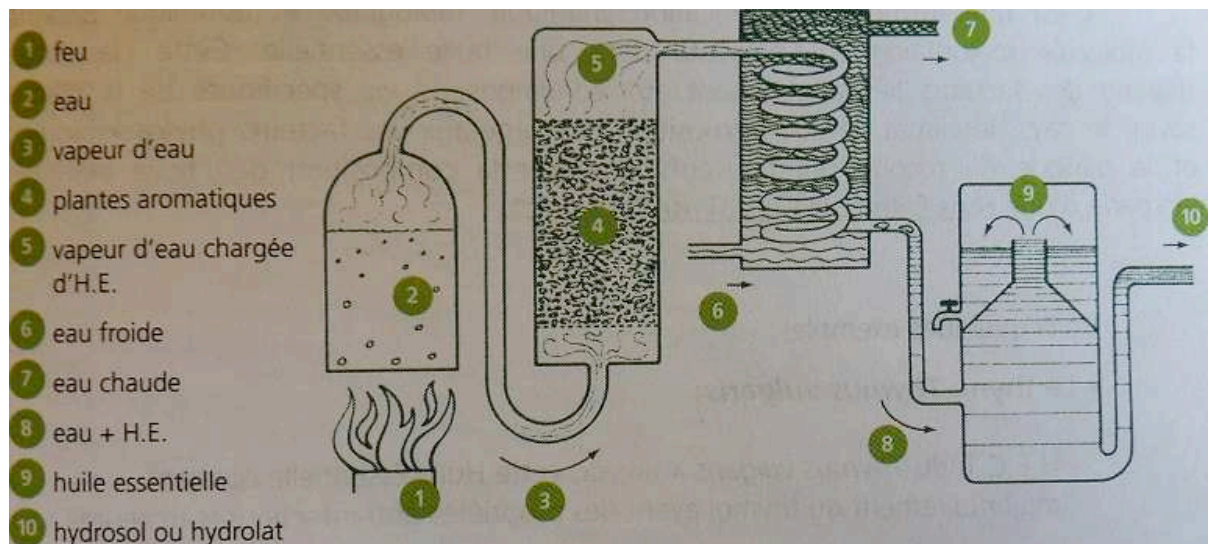
*D'après Zhiri, Baudoux et Breda*

Les huiles essentielles sont reconnues et utilisées pour leurs puissantes propriétés thérapeutiques depuis des millénaires en Chine, en Inde, en Egypte, en Grèce, en Amérique. Puis, elles ont été quelque peu oubliées en Moyen-Age, notamment en Europe avant l'arrivée des Arabes créant un nouvel essor de la médecine par les plantes.

C'est au début du XXème siècle que René-Maurice Gattefossé inventa le terme « aromathérapie ». A l'époque pionnier de la parfumerie, Gattefossé se brûla les mains lors de l'explosion de son laboratoire. Par réflexe, il les plongea dans une vasque remplie d'huile essentielle de lavande, ce qui le soulagea instantanément et le guérit avec une rapidité étonnante. Il décide alors d'étudier les huiles essentielles et leurs propriétés.

Les critères de qualité des huiles essentielles sont très stricts et sont fonctions de la certification botanique (genre, espèce, sous-espèce, cultivar), de l'origine géographique, du mode de culture (bio ou non), du stade de développement botanique (moment de la cueillette), de l'organe distillé, du mode d'extraction et du chémotype ou chimiotype (par analyse chromatographique).

La majorité des huiles essentielles sont obtenues par distillation par entraînement à la vapeur d'eau sous basse pression.



### Camomille noble (*Chamaemelum nobile*)



Plante herbacée de la famille des Astéracées et originaire de l'Ouest de l'Europe, c'est une plante vivace constituée de feuilles plumeuses ainsi que de capitules formés de quelques fleurs blanches insérées sur un réceptacle conique et des akènes jaunes. Ce sont ses fleurs que l'on distille.

Son huile essentielle possède des propriétés sédative, préanesthésique et calmante du système nerveux central.

On l'utilisera, soit par voie interne sous la langue à raison de 11 gouttes dans du miel ou sur un sucre à raison de 3 fois par jour, soit par voie externe à raison de 11 gouttes en massage sur le plexus coeliaque à raison de 2 fois par jour.

Mandarinier (*Citrus reticulata*)



De la famille des Rutacées et originaire de Chine, c'est un petit arbre dont les feuilles sont persistantes avec des fleurs blanches et un fruit orange. C'est le zeste du fruit que l'on distille.

Son huile essentielle possède des propriétés relaxante, sédative, hypnotique légère et calmante du système nerveux central.

On l'utilisera également, soit par voie interne sous la langue à raison de 11 gouttes dans du miel ou sur un sucre à raison de 3 fois par jour, soit par voie externe à raison de 11 gouttes en massage sur le plexus coeliaque à raison de 2 fois par jour.

A noter qu'il ne faut pas l'appliquer avant une exposition au soleil à cause de sa photosensibilité et qu'une irritation cutanée est possible lorsqu'on l'utilise à l'état pur.

On notera, également, qu'il est possible de l'utiliser dans une chambre d'enfant par diffusion de 15 minutes afin de favoriser l'endormissement.

Ravintsara (*Cinnamomum camphora*)



De la famille des Lauracées et originaire de Madagascar, le camphrier est un arbre pouvant atteindre jusqu'à 15 mètres de haut. Ses feuilles sont ovales, coriaces, larges et persistantes. Leur floraison donne une baie caractéristique. Ce sont ses feuilles que l'on distille.

Son huile essentielle (ravinstara) possède des propriétés contre les insomnies dues à la dépression ou aux angoisses, ainsi que sur la fatigue profonde aussi bien physique que nerveuse.

On l'utilisera par voie interne sous la langue à raison de 11 gouttes 3 fois par jour.

## **Le Magnésium**

*D'après mysommeil et carence  
magnesium*

Le Magnésium est le cation intracellulaire le plus important après le potassium. Son rôle est indispensable à plusieurs niveaux (perméabilité cellulaire, activités enzymatiques, métabolisme énergétique, excitabilité neuro-musculaire).

Les besoins chez l'homme sont estimés à 250 à 350 mg par jour chez l'adulte et son absorption peut être facilitée par la vitamine B6. Chez les français, le manque de Magnésium est courant souvent à cause d'un apport alimentaire insuffisant.

Un manque de magnésium diminue la capacité des nerfs moteurs de l'organisme, qui portent les impulsions électriques du cerveau vers les muscles pour envoyer les bons messages, c'est pourquoi la personne peut ressentir des spasmes musculaires et une certaine irritabilité vecteurs de mauvais sommeil.

De plus, la diminution du taux de magnésium peut également provoquer la libération de certaines hormones de stress dans le corps avec des niveaux particulièrement élevés de noradrénaline.

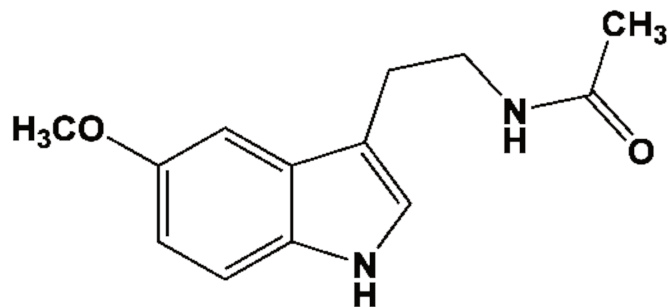
## **Troisième partie**

### **III. La Mélatonine**

## Présentation

La mélatonine est une hormone découverte en 1958 par Aaron B. Lerner. On la retrouve, de façon naturelle, dans de très nombreux êtres vivants, aussi bien animaux que végétaux. Chez les différentes espèces chez qui elle est présente, la mélatonine présente toujours une structure moléculaire identique avec une sécrétion fonction du cycle circadien et un taux plus élevé pendant la nuit.

C'est donc durant les périodes d'obscurité que cette hormone est principalement synthétisée dans la glande pinéale, ou épiphyse, à partir du tryptophane, puis de la sérotonine. Cette synthèse se fait grâce à des enzymes photosensibles, ce qui permet la régulation de la production en fonction de l'alternance jour-nuit.



**Mélatonine = 5-Méthoxy-N-acétyltryptamine**

L'épiphyse, ou glande pinéale, est située au centre du cerveau, en dehors de la barrière hémato-méningée.

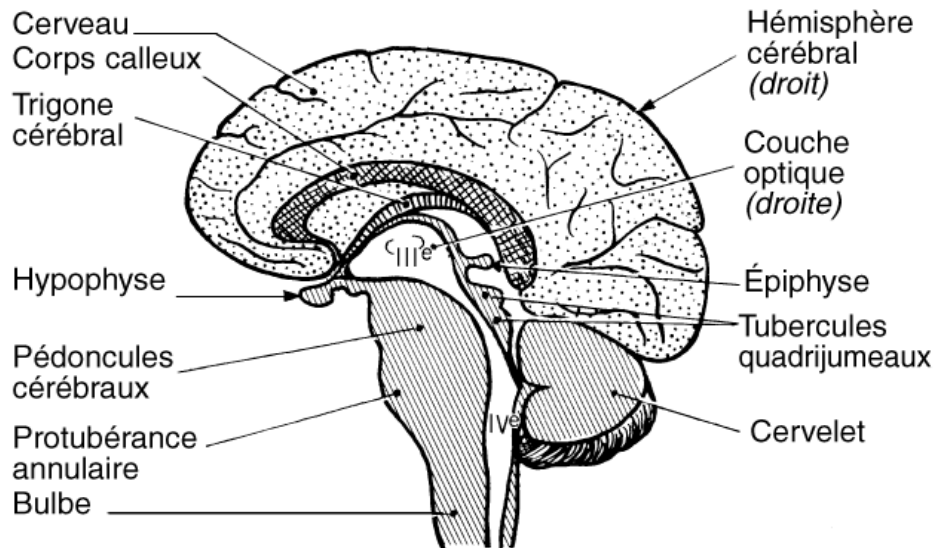
*D'après Reiter et Robinson*

Cette glande est reconnue depuis l'antiquité dont les théoriciens lui ont conféré le rôle de « l'aspect spirituel de la vie » en raison de sa position au centre du cerveau.

Au XVII<sup>ème</sup> siècle, Descartes nommait cette glande comme « siège de l'âme » (il existe, dans le cerveau, une petite glande que l'on qualifie de pinéale dans laquelle l'âme exerce plus particulièrement sa fonction qu'en toute autre partie du corps).

En 1958, Aaron B. Lerner découvre qu'une substance synthétisée par la glande pinéale permet à un amphibien, le xénope, de changer de couleur. Son implication dans la régulation des rythmes biologiques sera rapidement découverte.





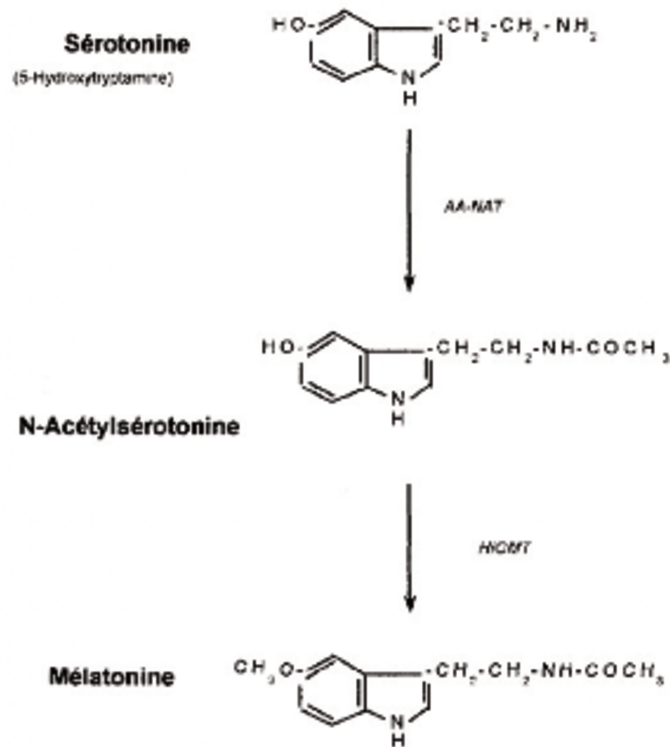
## Données pharmacologiques

D'après Dubreuil, l'Académie Nationale des Médecins, Université Médecine rennes 1

### Synthèse

La synthèse de la mélatonine s'obtient grâce à deux enzymes.

En effet, la sérotonine, elle-même obtenue à partir du tryptophane, est acétylée par l'arylalkylamine-N-acétyltransférase (AA-NAT) pour obtenir la N-acétylsérotonine. Cette dernière est, ensuite, méthylée par l'hydroxyindole-O-méthyltransférase (HIOMT) pour donner la mélatonine.



Synthèse de la Mélatonine

A savoir que ces deux enzymes ont des caractéristiques bien différentes.

L'AA-NAT est soumise à de nombreux mécanismes de régulation transcriptionnelle qui lui permettent une activité uniquement pendant les périodes d'obscurité. Elle est donc fortement régulée par l'alternance lumière / obscurité et donc par l'alternance jour / nuit, ce qui en fait l'enzyme limitante de la synthèse de mélatonine.

L'HIOMT, elle, est active tout au long du nyctémère.

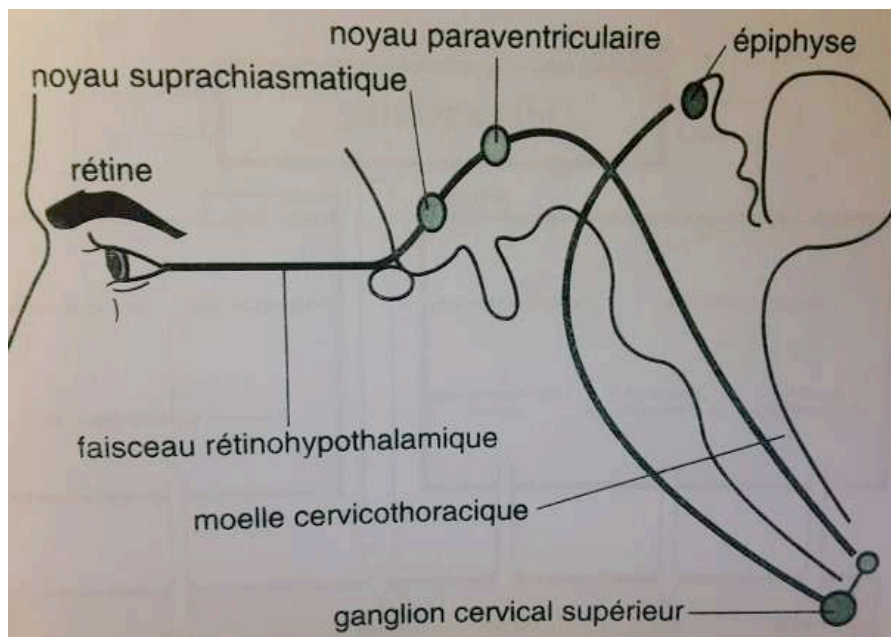
En effet, un flash lumineux lors d'un épisode d'obscurité entraîne, chez la souris comme chez l'homme, une inhibition de l'activité de l'AA-NAT pendant environ quinze minutes.

A noter qu'il n'existe pas de réserve de stockage de mélatonine car elle gagne la circulation sanguine dès sa synthèse.

*D'après Guenard et Université  
Médecine rennes 1*

### Régulation de la synthèse

L'information lumineuse régulant l'AA-NAT est transmise à la glande pinéale par voie polysynaptique. En effet, les photorécepteurs de la rétine convertissent la lumière en signaux électriques qui seront transmis aux noyaux suprachiasmatiques constituant l'horloge interne de l'organisme. Ces informations seront alors transmises à la glande pinéale via le noyau paraventriculaire du thalamus et le ganglion cervical supérieur.



Relations nerveuses entre rétine, noyau suprachiasmatique et épiphyse

A noter que la mélatonine est ensuite métabolisée par le foie à 85% et par le cerveau à 15%. Les métabolites étant, ensuite, éliminés par les urines à 90% et dans les fèces à 10%.

Cependant, la synthèse peut être influencée par des facteurs non physiologiques. En effet, elle est dépendante de la mélatonine, ce qui permet de comprendre la stimulation de la production de mélatonine lors de la prise d'inhibiteurs de la recapture de sérotonine ou de neuroleptiques. D'autres médicaments peuvent, eux, la diminuer, c'est le cas des bêtabloquants, des benzodiazépines ainsi que des anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Outre certains médicaments, la caféine, l'alcool ainsi que le tabac seraient capables de diminuer la sécrétion nocturne de mélatonine.

La mélatonine peut, également, être apporté par voie alimentaire, mais en quantité très faible, comme c'est le cas pour la tomate, le concombre, le riz, l'avoine...

*D'après Reiter*

<i>Facteurs externes</i>	<i>Influence sur la sécrétion</i>
Hiver	↘
Été	↗
Apport calorifique externe	↗
IRS	↗
Neuroleptiques	↗
β-bloquants	↘
AINS	↘
Caféine	↘
Alcool	↘
Tabac	↘
Lumière intense	↘

Facteurs non physiologiques

Nous avons tous déjà remarqué que la prise d'une douche chaude le soir favorisait l'endormissement. L'élévation de la température du corps provoquerait une élévation de la synthèse de mélatonine.

Rappelons que l'élément extérieur influençant le plus la sécrétion de mélatonine reste la lumière avec trois facteurs principaux influençant son inhibition :

- L'intensité lumineuse doit être d'au moins 300 à 500 lux ;
- La durée d'émission de lumière doit être au minimum d'une heure ;
- La lumière verte étant la plus active, contrairement à la lumière rouge qui reste sans effet sur la sécrétion de mélatonine.

## Variations du taux de mélatonine

D'après L'Institut National de Recherche Agronomique de Tours

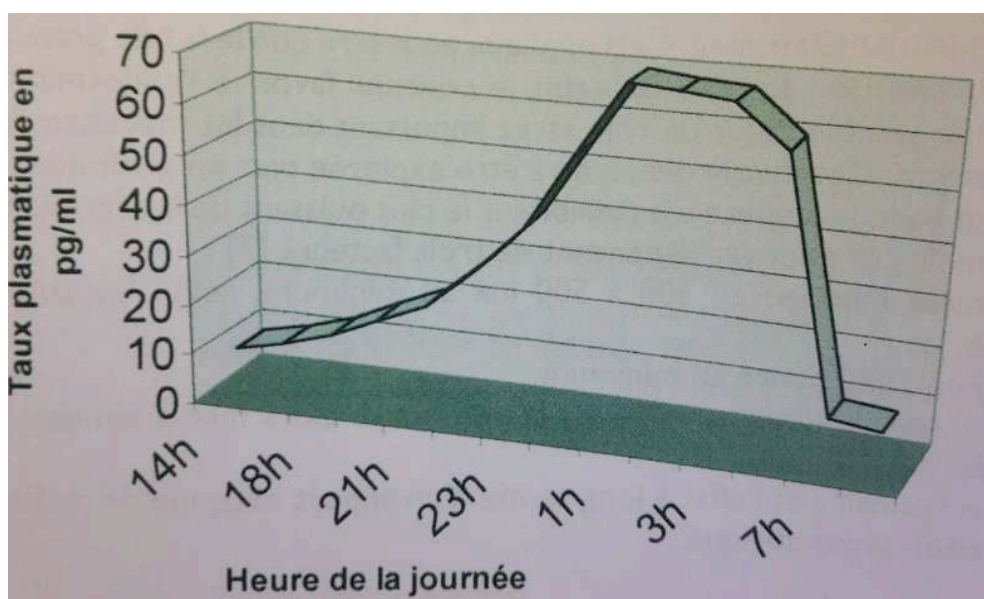
D'un sujet à l'autre, le taux peut vraiment être très variable (de 10 à 400 pg/mL), mais il reste identique pour un même individu à une période donnée. En effet, la glande pinéale est essentielle pour l'horloge circadienne (jour – nuit), mais également pour l'horloge circannuelle (différence de durée de photopériode selon les saisons) jouant un rôle primordial pour les phénomènes de migration chez les animaux

*D'après L'Institut National de Recherche Agronomique de Tours*

*D'après Gard, Reiter*

### **Variations journalières**

Tout au long de la journée, la sécrétion de mélatonine est quasi-nulle, avec une augmentation vers 22h et un pic maximum aux alentours de 2h. La chute s'amorce rapidement à partir de 3h.

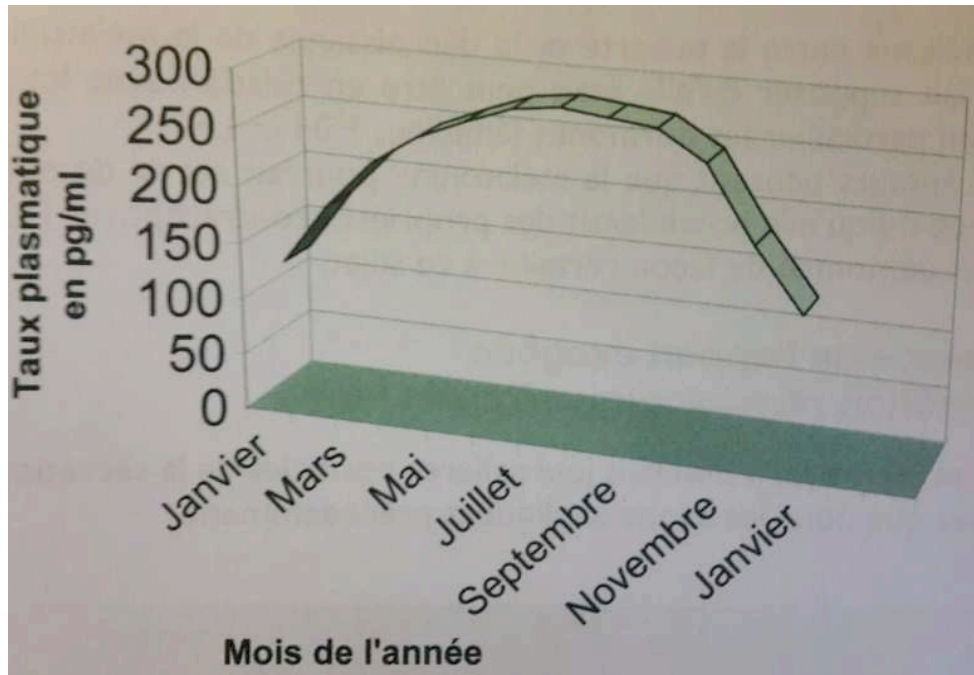


Cycle journalier de la sécrétion de mélatonine

### **Variations annuelles**

Contrairement à ce que l'on pourrait penser, le taux nocturne de mélatonine augmente à mesure que les journées s'allongent.

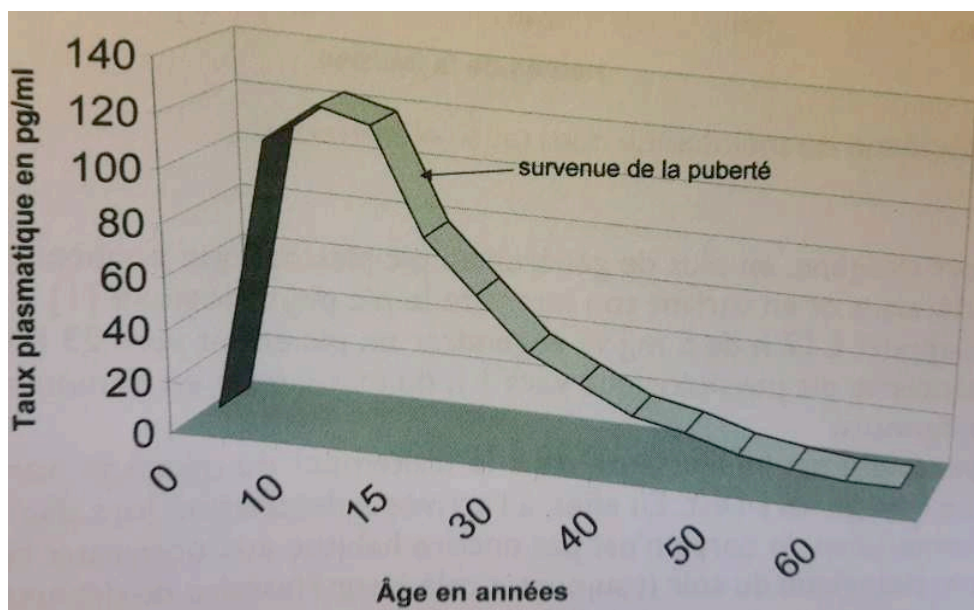
On peut associer cette diminution pendant l'hiver au phénomène de dépression saisonnière liée à cette saison. D'ailleurs ce syndrome de dépression peut se traiter par photothérapie, ce qui va fortement inhiber la synthèse de mélatonine pendant le jour, mais l'augmenter tout autant la nuit.



Intensité du pic nocturne de mélatonine selon la période de l'année

### Variations au cours de la vie

A la naissance, le taux de mélatonine est nulle mais s'élève rapidement jusqu'à environ dix ans avant de se stabiliser jusqu'à la puberté. Ensuite, s'amorce une diminution progressive tout au long de la vie. On observe donc un parallélisme entre le taux de mélatonine sécrété et le taux des hormones sexuelles, notamment les hormones sexuelles féminines FSH et LH. Cependant, aucune théorie de lien n'a été démontrée.



Sécrétion de mélatonine selon le stade de la vie

*D'après Stone, Turner, Mills et Nicholson*

### Conséquences d'un apport exogène en mélatonine

Lors d'un apport exogène de mélatonine, on va observer un pic correspondant à cet apport dont l'intensité sera fonction de la quantité de Mélatonine administrée.

Cependant, en plus de ce pic « artificiel », on va tout de même pouvoir observer un pic « physiologique » une à deux heures plus tard avec une intensité moindre. Ce phénomène pouvant être particulièrement intéressant lors de décalage horaire, ou « jet lag », notamment lors de voyage vers l'Est, pendant lesquels le pic de mélatonine survient trop tard.

Pour les décalages horaires vers l'Ouest, en général moins difficiles à subir, la prise de mélatonine ne sera pas nécessaire, et l'on pourra, par exemple, se resynchroniser grâce à une exposition solaire.

*D'après Reiter*

### Pharmacologie

En plus de son activité sur le sommeil, la mélatonine est un anti-oxydant, comme la vitamine C, la vitamine E, le béta-carotène, mais c'est aussi une hormone. D'ailleurs, selon Reiter : « la mélatonine n'est pas un simple anti-oxydant, mais l'élément le plus actif de sa catégorie ». C'est cette action anti-oxydante qui confère, à la mélatonine, ses propriétés anti-vieillessement.



## Thérapeutique

*D'après l'Académie Nationale des Médecins*

Au jour d'aujourd'hui, il n'existe pas de dose optimale de mélatonine à administrer. On retrouve souvent une posologie de 1 à 2mg, voire 3mg dans certains cas, en ce qui concerne le traitement de l'insomnie, une posologie de 5mg dans le cas d'un décalage horaire vers l'Est et seulement 0,1mg dans le cadre d'une prévention « anti-vieillesse » qui reste cependant discutable du point de vue des effets.

Dans tous les cas, cette prise se fera au coucher.

Rappelons que, concernant un décalage vers l'Ouest, le mieux étant de s'exposer à la lumière l'après-midi.

*D'après Reiter et Université médecine  
Rennes 1*

### Pharmacocinétique

Selon l'individu, la prise de 1mg à 5mg de mélatonine par voie orale provoque un pic en 30 à 60min dont l'intensité sera supérieure de 10 à 100 fois par rapport au pic plasmatique physiologique. De façon naturelle, le corps humain produit l'équivalent de 0,2mg de mélatonine avec un pic dont la durée est inférieure dans le temps.

La mélatonine est surtout métabolisée par le foie en 6-hydroxymélatonine avec une élimination dans les urines.

De plus, sa demi-vie est très courte, de l'ordre de 40min à 1heure d'où l'absence de risque d'accumulation.

### Données cliniques officielles

*D'après l'HAS*

Depuis 1991, 4 études cliniques ont été publiées par l'HAS pour évaluer l'efficacité de la mélatonine versus placebo. Ces études ont, toutes les quatre, été réalisées sur des individus avec syndrome de retard de phase.

En 1991, l'étude du Docteur Dalitz, effectuée sur 8 patients, avec prise soit de 5mg de mélatonine, soit de placebo, à 22h pendant 2 jours montre un début d'endormissement et un réveil avancés de 82 à 117 minutes.

En 1998, l'étude du Docteur Nagtegaal, effectuée sur 30 patients, dont 25 analysés (car 3 arrêts de traitement et 2 exclusions pour non observance) avec un âge moyen de 37 ans, avec prise soit de 5mg de mélatonine, soit de placebo pendant 2 semaines, puis avec prise en ouvert 5 heures avant le DMLO (dim-light melatonin onset = sécrétion naturelle de mélatonine due à la baisse de luminosité) pendant 2 autres semaines montre un début d'endormissement avancé : 00h03 contre 00h41 et un DLMO décalée de 1h30 en moyenne.

En 2001, l'étude du Docteur Kayumov, effectuée sur 22 patients, dont 20 analysés avec un âge moyen de 34 ans, avec prise soit de 5mg de mélatonine, soit de placebo, entre 19h et 21h pendant 4 semaines montre une latence d'endormissement diminué de 20,2 minutes contre 58,9 minutes et une durée totale de sommeil de 404 minutes contre 382 minutes.



En 2005, l'étude du Docteur Munday, effectuée sur 22 patients, dont 13 analysés avec un âge moyen de 28 ans, avec prise soit de 0,3 à 3 mg de mélatonine, soit de placebo, 1,5 à 6,5 heures avant le DMLO pendant 4 semaines montre une variation de DLMO de -0,33 heure pour la placebo et de 1,75 heure pour la mélatonine.

En plus de ces quatre études publiées en France par l'HAS, une étude britannique, publiée en août 2000, réalisée en double aveugle contre placebo a démontré qu'une prise aux alentours de 18 heures de 5mg de mélatonine aurait les mêmes propriétés hypnotiques que la prise de 20 de Témazépam (BZD).

#### Possibilités thérapeutiques

*D'après l'Académie Nationale des médecins, Gard*

L'indication principale de mélatonine est, aujourd'hui, le syndrome de décalage horaire, grâce à son rôle dans la régulation des rythmes biologiques et permet à l'horloge interne de se rerégler plus rapidement, notamment lors des voyages vers l'Est. En effet, une étude en double aveugle avec prise de 5mg de mélatonine contre placebo chez un groupe d'hommes avec un avancement de 9 heures a montré une resynchronisation plus rapide.

Un protocole a ensuite montré que la prise de 8mg de mélatonine le soir pendant 3 jours augmente la vitesse de resynchronisation lors d'un voyage vers l'Est traversant 22 fuseaux horaires.

De plus, l'armée américaine a voulu conserver le rythme circadien initial de ses soldats pour une mission de 13 jours pour laquelle les opérations devaient se dérouler de nuit sur un territoire présentant 8 heures d'avance horaire. La prise de 10 mg de a diminué le temps d'endormissement de 7 à 8 heures contre 5 à 7 heures pour le placebo avec une vigilance accrue au réveil.

Le bénéfice de la prise de mélatonine semble donc démontré. Emettons toutefois une réserve quant au doute d'une resynchronisation réelle de l'horloge interne ou d'une action directement hypnotique gommant les difficultés d'endormissement.

Vient ensuite la propriété secondaire qu'est le traitement de l'insomnie

- Amélioration de la qualité du sommeil des sujets âgés, notamment avec une étude sur 12 sujets insomniaques de 76 ans d'âge moyen avec une prise de 2mg LP de mélatonine au coucher pendant 3 semaines puis placebo pendant 3 semaines qui montre une meilleure efficacité du sommeil, un temps de réveil plus court, une diminution, mais non significative, de la latence à l'endormissement et une non-modification de la durée totale du sommeil.
- Efficacité contre l'insomnie des schizophrènes, avec le même protocole que les sujets âgés qui montre une amélioration du délai d'endormissement et de l'efficacité du sommeil.
- Amélioration de la qualité de vie par amélioration du retard à l'endormissement, montré par une étude sur 43 patients avec administration de 5mg de mélatonine au coucher à l'exception des individus présentant des troubles causés par des problèmes émotionnels.

Ainsi, même si le mécanisme d'action n'est pas clairement identifié, l'efficacité paraît assez peu discutable.

Une efficacité chez les sujets aveugles, ne percevant donc pas le stimulus lumineux permettant à l'horloge de se synchroniser, semble également être approuvée avec une synchronisation persistant plus de 24 heures après la prise.

Diverses études semblent également démontrer un lien entre la mélatonine et le cancer ou encore la dépression mais les données restent primaires et ne concernent en rien le sujet de l'insomnie.

#### Effets secondaires

*D'après De Lourdes, Seara et Bignotto*

Aucun caractère toxique n'a été révélé pour la prise de mélatonine ; seuls quelques effets indésirables ont été rapportés, à savoir :

- Douleurs abdominales
- Nausées
- Céphalées
- Crise convulsive
- Diminution de la puissance masculine, hypofertilité masculine
- Cauchemars (reste à confirmer)

On prendra des précautions d'emploi chez les conducteurs de véhicules et les situations pour lesquelles une baisse de la vigilance peut être dangereuse.

## Réglementation ambiguë

*D'après le moniteur des pharmacies*

Le 23 septembre 2011, un arrêté du ministre de la santé de l'époque Xavier Bertrand, inscrivaient la mélatonine sur la liste II des substances vénéneuses, interdisant donc, théoriquement, toute délivrance de cette molécule en dehors d'une prescription.

Cependant, dans le même temps, la réglementation européenne autorisait la commercialisation pharmaceutique des compléments alimentaires présentant moins de 2 mg de mélatonine. Réglementation à laquelle la France ne peut se substituer. Ainsi la seule spécialité contenant 2 mg de cette molécule est le Circadin qui reste sur ordonnance comme toute préparation magistrale à dosage égal ou supérieur à 2 mg.

## Exemples de spécialités existantes

De fait, on trouve bon nombre de compléments alimentaires présentant de la mélatonine, seuls ou en association avec d'autres composés y compris des plantes officinales présentant un intérêt relatif selon les plantes et les dosages utilisés.

Voici des exemples de compositions :

	Analyse moyenne pour 1 prise	AQR
Novanuit° :		
Mélatonine	1 mg	
Extrait de passiflore	150 mg	
Equivalent en plante sèche	864 mg	
Extrait de pavot de Californie	8,4 mg	
Equivalent en plante sèche	25 mg	
Extrait de feuilles de mélisse	240 mg	
Equivalent en plantes sèches	2 g	
Vitamine B6	0,42 mg	30%



Valdispert° mélatonine – Nuit paisible

Mélatonine	1 mg	
Citrate de magnésium	813 mg	
Dont magnésium élémentaire	94 mg	25%
Zinc	10 mg	100%
Vitamine B6	1,4 mg	100%



Somdor+° mélatonine

Mélatonine	1 mg
Extrait d'Aubépine	300 mg
Extrait de Passiflore	125 mg
Extrait de Houblon	84 mg
Equivalent plante	500 mg
Extrait de Valériane	62,5 mg
Equivalent plante	500 mg



## **CONCLUSION**

A l'officine, les plaintes d'insomnie de font de plus en plus nombreuses. C'est ce qui conduit ces hommes et femmes à s'administrer des hypnotiques pouvant avoir une réelle toxicité et des effets indésirables parfois graves, notamment chez les sujets âgés.

En tant que pharmacien d'officine, notre rôle est primordial afin de conseiller au mieux ces patients qui sont souvent mal informés des risques de l'allothérapie classique ainsi que des alternatives possibles évitant les effets indésirables.

Aussi le questionnement du patient sera primordial afin de l'orienter au mieux sur son choix, à savoir s'il ne doit pas régler d'abord certains problèmes parallèles (stress, surmenage) et de cibler au mieux ce dont il a besoin.

La phytothérapie, l'homéopathie et l'aromathérapie, associées ou non à la mélatonine ou encore au magnésium, offrent diverses possibilités pour pallier aux multiples troubles du sommeil.

## Bibliographie

**ACADEMIE NATIONALE DES MEDECINS, 2005** – Bull. Acad. Ntle. Méd., 189, n°5, 879 – 891, séance des membres correspondants, 24 mai 2005 – La mélatonine pour quoi faire ?

**ANSM (par RICHARD, N.), décembre 2013** – Rapport : État des lieux de la consommation des benzodiazépines en France. 81 pages

**BAUDOUX, D., 2013** – Guide pratique d'aromathérapie familiale et scientifique – Editions J.O.M., Saintes, 160 pages

**BERTHELOT, P., 2010** - Cours de chimie thérapeutique, EC système nerveux central, 3ème année de pharmacie, Lille 2

**BEZANGER-BEAUQUESNE, L., PINKAS, M. & TORCK, M., 1986** – Les plantes dans la thérapeutique moderne. Maloine, Paris, 469 pages.

**BLOCH, O., & VON WARTBURG, W., 2008** - Dictionnaire étymologique de la langue française. Presses universitaires de France, Paris, 682 pages.

**BONNIER, G., 1957** - Flore complète illustrée en couleurs de France, Suisse et Belgique, tome V. Librairie générale de l'enseignement, Paris, 174 pages.

**BOUVENOT, G. & CAULIN, C., 2012** – Guide du bon usage du médicament. Médecine – sciences publications, Paris, 1300 pages.

**BOIRON, M. & ROUX, F., 2008** – Homéopathie et prescription officinale – Editions Similia, Lyon, 98 pages.

**BOIRON, M. & PAYRE – FICOT, A., 1996** – Homéopathie, le conseil au quotidien – Editions Boiron, Paris, 253 pages.

**BRUNETON, J., 2009** – Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales. Les éditions médicales internationales, Cachan, 1269 pages.

**BRUNETON, J., 2002** – Phytothérapie : les données de l'évaluation. Les éditions médicales internationales, Cachan, 242 pages.

**COHEN, J. & JACQUOT, C., 2008** – Pharmacologie. Elsevier – Masson, Issy-les-Moulineaux, 487 pages.

**DOROSZ, P., VITAL DURAND, D. & LE JEUNNE, C., 2013** – Guide pratique des médicaments. Maloine, Paris, 1905 pages.

- DORVAULT, F., 1994** – L'officine. Vigot, Paris, 2120 pages.
- FAURE, S., CLERE, N. & GUERRIAUD, M., 2014** – Bases fondamentales en pharmacologie – Elsevier, Masson, Issy-les-Moulineaux, 229 pages.
- FRIMAT, P., 2010** – Cours de pharmacologie, EC système nerveux central, 3<sup>ème</sup> année de pharmacie, Lille 2
- GARD, P., 2001** – Mélatonine et DHEA. Elsevier, Paris, 67 pages.
- GAGNON, C. & LANCOT-BERARD, V., 2009** – Materia medica, un ouvrage de référence sur les plantes médicinales de l'institut de formation Floramedicina.
- GUENARD, H., 2009** – Physiologie humaine. Pradel, Rueil-Malmaison, 607 pages.
- GREY-WILSON, C., 1995** – Les fleurs sauvages. Bordas, Paris, 320 pages.
- HENNEBELLE, T., SAHPAZ, S. & BAILLEUL, F., 2007** - Plantes sédatives : évaluation pharmacologique et clinique – Laboratoire de pharmacognosie, Faculté de Pharmacie, Université de Lille 2, Lille
- MOATTI, R. & MUSARELLA, P., 1993** – Le guide complet des plantes pour se soigner. Editions du rocher, Monaco, 533 pages.
- PARIS, R.R. & MOYSE, H., 1981** – Précis de matière médicale, tome 2. Masson, Paris, 518 pages.
- REITER, R. & ROBINSON, J., 1995** – Mélatonine : faux miracle ou vraie révolution ? First, Paris, 361 pages
- ROMBI, M., 1991** – 100 plantes médicinales : composition, mode d'action et intérêt thérapeutique. Romart, Nice, 298 pages.
- ROMBI, M., 1994** – Phytothérapie : conseils et prescriptions. Romart, Nice, 288 pages.
- STONE, B.M., TURNER, C., MILLS, S.L. & NICHOLSON, A.N., 2000** - Hypnotic activity of melatonin. Journal Seep
- VALNET, J., 1992** – Phytothérapie : traitement des maladies par les plantes. Maloine, Paris, 736 pages.
- ZHIRI, A., BAUDOUX, D., & BRED, M.L., 2013** – Huiles essentielles chémotypées. Editions J.O.M., Bruxelles, 95 pages.



Sites internet

**Association pour la Promotion de la Médecine Homéopathique** - <http://www.apmh.asso.fr/> (février 2015)

**Association mysommeil** - <http://www.solutions-mysommeil.com/homeopathie-et-sommeil.html> (février 2015)

**DUBREUIL, M.**, 2001 - Mélatonine et récepteurs à mélatonine : implications en chronobiologie - <http://mathias.dubreuil.free.fr/Travaux/deabib.php>

**GENEVA FOUNDATION FOR MEDICAL EDUCATION AND RESEARCH** - <http://www.gfmer.ch/TMCAM/TMCAM.htm> - pour les images (octobre 2014)

**MONITEUR DES PHARMACIES, 2014** – Mélatonine : statu quo sur le statut de médicament - <http://www.lemoniteurdespharmacies.fr/> (article du 3 mars 2014)

<http://www.carencemagnesium.fr/>

<http://www.med.univ-rennes1.fr/etud/pharmacologie/melatonine.html>

<http://www.tours.inra.fr/tours/prmd/melatonine.html>

Université de Lille 2  
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2014/2015

**Nom :** Hebbinckuys  
**Prénom :** Marc-Olivier

**Titre de la thèse :**  
La prise en charge du sommeil à l'officine

**Mots-clés :** Sommeil, plantes, mélatonine, benzodiazépines

---

**Résumé :**

En France, près d'une personne sur trois se plaint de troubles du sommeil dont les causes peuvent être diverses et variées.  
Au jour d'aujourd'hui, la solution de l'allopathie classique est trop souvent prise alors qu'il existe des solutions que l'on peut qualifier de plus « douces » ou de plus naturelles.

---

**Membres du jury :**

**Président :** Hennebelle Thierry, Maître de conférences, Lille 2.

**Assesseur(s) :** Roumy Vincent, Maître de conférences, Lille2.

**Membre(s) extérieur(s) :** Benault Nicolas, Pharmacien titulaire, Lille.