

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

**Soutenue publiquement le 10 mai 2019
Par Mme VARELA DA VEIGA Ariana**

**Prise en charge naturelle des insomnies, des troubles anxieux et
des troubles de l'humeur : Approche micronutritionnelle et
phytothérapeutique**

Membres du jury :

Président : Mme Sevser SAHPAZ, Professeur de Pharmacognosie, Faculté de Pharmacie de Lille

Assesseur : Madame Céline RIVIERE, Maître de conférences de Pharmacognosie, Faculté de Pharmacie de Lille

Membre extérieur : Madame Sarah CHEMAIS, Docteur en Pharmacie, Lille



Faculté de Pharmacie
de Lille



3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie

M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

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 Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
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.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie

Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

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.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie

Faculté de Pharmacie 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.

Remerciements

A ma conseillère de thèse et présidente du jury, Madame Sevser SAHPAZ,

Professeur de Pharmacognosie, Faculté de Pharmacie de Lille.

Je vous remercie d'avoir honoré la Présidence de cette thèse. Je vous remercie également de vos conseils, de votre aide, de votre disponibilité ainsi que de votre patience apportés tout au long de la réalisation de ce travail.

Veillez trouver dans ce travail le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Madame Céline RIVIERE, membre assesseur du jury,

Maître de Conférence de Pharmacognosie, Faculté de Pharmacie de Lille.

Je vous remercie de me faire l'honneur de votre présence dans le jury de ma thèse et d'avoir accepté d'évaluer mon travail.

Recevez l'expression de ma profonde gratitude.

A Madame Sarah CHEMAIS, Docteur en Pharmacie,

Je te remercie de me faire l'honneur et d'avoir gentiment accepté d'être présente dans mon jury de thèse. Merci pour l'encadrement, tu m'apportes beaucoup par ton expérience et tes nombreux conseils. J'ai un grand plaisir à travailler à tes côtés.

Sincères remerciements.

A mes parents, José Maria Fernandes da VEIGA et Ernestina Almada VARELA DA VEIGA,

Je vous remercie de m'avoir permis de réaliser mes études. Je sais que vous vous êtes privés de beaucoup de choses pour que je puisse venir ici pour mes études. J'ai pu, grâce à votre bienveillance me sentir toujours encouragée, soutenue et aimée.

Je vous remercie de m'avoir donnée la possibilité de réussir.

Maman, papa je vous aime.

A mes sœurs, Ana, Joseane et Lilyane,

Je vous remercie de m'avoir toujours encouragée, soutenue et aimée.

Merci pour tous les moments qu'on partage et pour notre complicité.

Je vous aime.

A ma marraine Maria Salumé, mes filleules Lia, Lissa et Leticia, à mon beau-frère Luis, à mes cousines, à mes tantes,

Je suis reconnaissante de votre soutien et vos encouragements. Merci.

A Danièle,

Merci pour ton soutien, ta patience et tout l'amour et l'affection que tu m'apportes.

A la famille Letoublon et ZU,

je suis reconnaissante de votre soutien et vos encouragements. Merci

A mes amis de plus longue date mes amis de la faculté et les personnes rencontrées au cours de ma pratique officinale,

Un grand merci.

Liste des abréviations

A

- ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
- AMM : Autorisation de mise sur le marché
- ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail
- AFSSA : Agence française de sécurité des aliments

B

- BZD : Benzodiazépine
 - BHE : Barrière hémato-encéphalique
- BNM : Besoin nutritionnel moyen

C

- CIM-10 : La classification internationale des maladies, 10^e révision
- CT : Commission de transparence
- CIQUAL : Centre d'information sur la qualité des aliments

D

- DSM-IV : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition (=Le Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux)
- DDJ : Dose définie journalière
- DJR : Dose journalière recommandée
- DGCCRF : Direction générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des fraudes

E

- EFSA : Autorité européenne de sécurité des aliments
- ESCOP: European Scientific Cooperative on Phytotherapy

F

- FAO: Food and Agriculture Organization

H

- HAS : Haute autorité de santé

I

- ICSD : International Classification of Sleep Disorders (=Classification internationale des troubles du sommeil)
- INCA 2 : Individuelle Nationale des Consommations Alimentaires 2
- INSERM : Institut national de la santé et de la recherche médical
- INRA : Institut National de la Recherche Agronomique
- NIH : National Institute of Health

O

- OMS : Organisation mondiale de santé

S

- SNA : Système nerveux autonome
- SNC : Système nerveux central
- SMR : Service médical rendu

T

- TOC : Troubles obsessionnels compulsifs

Table des matières

I.	Introduction	28
II.	De la physiologie à la physiopathologie des insomnies, des troubles anxieux et des troubles de l'humeur	31
1.	Les Insomnies.....	31
1.1.	Définition	31
1.2.	Les insomnies selon ces trois classifications internationales.....	31
1.2.1.	Les insomnies chroniques, sans comorbidités (ex primaires)	31
1.2.2.	Les insomnies avec comorbidité (ex-secondaires)	31
1.2.3.	Les insomnies par mauvaise hygiène du sommeil.....	32
1.2.4.	Les insomnies d'ajustement	32
1.3.	L'épidémiologie.....	32
1.3.1.	Prévalence en fonction des comorbidités	32
1.3.2.	Les études multinationales.....	33
1.4.	Les retentissements et les conséquences.....	34
1.5.	La physiologie du sommeil.....	35
1.5.1.	Le sommeil.....	35
1.5.2.	La veille.....	36
1.5.3.	Le stade 1 ou l'endormissement.....	37
1.5.4.	Le stade 2 ou le sommeil lent léger	38
1.5.5.	Les stades 3 et 4 ou le sommeil profond.....	38
1.5.6.	Le REM (rapid eye mouvement) ou phases des mouvements oculaires : sommeil paradoxal ou sommeil profond.....	38
1.6.	Le cycle veille-sommeil	39
1.7.	Les principaux facteurs de déclenchement des insomnies	39
1.8.	L'évaluation et le diagnostic.....	41
1.9.	La prise en charge pharmacologique.....	45
1.9.1.	L'impact économique.....	47
1.10.	Conclusion	48
2.	Les troubles anxieux.....	49
2.1.	Définition.....	49
2.2.	La classification et les descriptions des troubles anxieux	50

2.2.1.	L'état de stress aigu	50
2.2.2.	L'état de stress post-traumatique.....	50
2.2.3.	Les crises de panique ou crise d'angoisse aigue.....	50
2.2.4.	Les troubles de panique	51
2.2.5.	Les phobies	51
2.2.6.	Le trouble anxieux généralisé (TAG)	51
2.2.7.	Les troubles obsessionnels compulsifs (TOC).....	51
2.3.	L'épidémiologie	52
2.3.1.	La prévalence en France.....	52
2.4.	Quelques modèles explicatifs des troubles anxieux.....	52
2.4.1.	Théories de l'angoisse de Freud	52
2.5.	La physiopathologie.....	54
2.6.	Les principaux acteurs de déclenchements des troubles anxieux.....	55
2.7.	Les retentissements et les conséquences.....	56
2.7.1.	La vie sociale et la qualité de vie.....	56
2.7.2.	Le travail	56
2.8.	L'évaluation et le diagnostic.....	56
2.8.1.	Le diagnostic	57
2.8.2.	Les déclics pour consulter	57
2.8.3.	Qui pose le diagnostic ?.....	57
2.8.4.	Les différents outils.....	58
2.9.	La prise en charge pharmacologique.....	58
2.9.1.	Les médicaments et l'anxiété	59
2.9.2.	Les antidépresseurs dans l'anxiété	59
2.9.3.	Les anxiolytiques et l'anxiété.....	59
2.9.3.1.	Les benzodiazépines.....	59
2.9.3.2.	Les autres anxiolytiques	60
2.9.4.	Autres médicaments	60
2.9.5.	La consommation des BZD en France	60
2.10.	Conclusion	62
3.	Les troubles de l'humeur	63
3.1.	Définition.....	63

3.1.1.	De l'humeur	63
3.1.2.	Des troubles de l'humeur	63
3.2.	La classification des troubles de l'humeur	63
3.2.1.	L'accès dépressif	63
3.2.1.1.	La classification des dépressions	64
3.2.2.	L'accès maniaco-dépressif.....	65
3.2.2.1.	Le syndrome maniaco-dépressif.....	65
3.2.2.2.	La classification	65
3.3.	L'épidémiologie des troubles de l'humeur	66
3.3.1.	L'épidémiologie sur la prise en charge des troubles de l'humeur.....	66
3.4.	La physiopathologie.....	67
3.4.1.	Les facteurs étiopathogéniques.....	67
3.4.1.1.	Les facteurs biologiques	67
3.4.1.1.1.	La vulnérabilité génétique	67
3.4.1.1.2.	Les théories neurobiologiques.....	68
3.4.1.1.3.	Théories immunologiques	69
3.4.1.1.4.	Théories chronobiologiques	69
3.4.1.2.	Théories psychodynamiques	69
3.4.1.2.1.	Théorie psychanalytique.....	69
3.4.1.2.2.	Théories cognitives.....	69
3.4.1.2.3.	Les événements de la vie.....	70
3.4.1.3.	L'apnée du sommeil	70
3.4.1.4.	Certaines pathologies.....	70
3.4.1.5.	Les substances toxiques	70
3.5.	Les complications	70
3.6.	L'évaluation et le diagnostic.....	71
3.6.1.	Le diagnostic des troubles dépressifs	72
3.6.1.1.	Quelques outils	72
3.6.2.	Les troubles bipolaires	74
3.7.	Les médicaments et les troubles de l'humeur	74
3.7.1.	Médicaments et les troubles dépressifs.....	74
3.7.1.1.	Les différents médicaments	74

3.7.2.	La consommation des antidépresseurs.....	75
3.8.	Conclusion.....	76
III.	Ces trois troubles sont liés : les insomnies, les troubles anxieux et les troubles de l'humeur.....	78
1.	Les insomnies et les troubles de l'humeur	79
1.1.	Le sommeil chez le déprimé.....	80
1.1.1.	Caractéristiques du sommeil chez le déprimé.....	80
1.1.2.	D'après la polysomnographie (PSG).....	80
2.	Les insomnies et les troubles anxieux	80
2.1.	Les troubles du sommeil et les troubles anxieux d'après Dr. Isabelle POIROT (CHRU Lille, Octobre 2017).....	82
2.1.1.	Le sommeil et le trouble de panique	82
2.1.2.	Le sommeil et l'anxiété généralisée.....	82
2.1.3.	Le sommeil et le trouble phobique.....	82
2.1.4.	Le sommeil et le TOC.....	82
3.	Les troubles anxieux et les troubles de l'humeur	83
3.1.	Les troubles anxieux et les troubles de l'humeur du point de vue psycho neuroendocrinologique d'après une étude.....	84
4.	Conclusion.....	86
IV.	Approche micronutritionnelle dans la prise en charge des insomnies, troubles anxieux et des troubles de l'humeur	88
1.	Généralités.....	88
1.1.	Définition de la micronutrition.....	88
2.	Apports micro nutritionnels à privilégier et compléments alimentaires	89
2.1.	L-Tryptophane	89
2.1.1.	Généralités	89
2.1.2.	Le tryptophane (Trp) en détail.....	89
2.1.3.	Les sources alimentaires du tryptophane	90
2.1.4.	Les effets physiologiques du tryptophane	91
2.1.5.	Les apports nutritionnels.....	92
2.1.6.	Les interactions médicamenteuses.....	92
2.1.7.	Les effets indésirables.....	92
2.1.8.	Les allégations de santé	93

2.2.	La mélatonine (N-acétyl-5-méthoxytryptamine)	94
2.2.1.	Généralités	94
2.2.2.	La mélatonine en détail.....	95
2.2.3.	Les effets physiologiques de la mélatonine.....	97
2.2.4.	La mélatonine, en tant que médicament pour (re)trouver le sommeil	97
2.2.5.	Précautions d'emploi	99
2.2.6.	Les interactions médicamenteuses.....	99
2.2.7.	Les effets indésirables.....	100
2.2.8.	Le statut règlementaire et les allégations de santé.....	100
2.3.	L-5 HTP (L-5-Hydroxytryptophane).....	102
2.4.	L-Théanine (L-5-N-éthylglutamine).....	102
2.4.1.	Généralités	102
2.4.2.	La L-Théanine en détail	102
2.4.3.	Les effets physiologiques de la L-Théanine	103
2.4.3.1.	Effet de relaxation.....	103
2.4.3.2.	Effet sur les neurotransmetteurs.....	103
2.4.4.	La L-théanine dans l'anxiété et le stress	103
2.4.5.	La L-théanine dans les insomnies	103
2.4.6.	Les modalités de prise.....	104
2.4.7.	Les effets indésirables.....	104
2.5.	Acide gamma-aminobutyrique (GABA).....	104
2.5.1.	Généralités	104
2.5.2.	Le GABA en détail.....	105
2.5.3.	Les sources alimentaires du GABA.....	105
2.5.4.	Les effets physiologiques et les indications du GABA.....	106
2.5.4.1.	L'effet relaxant du GABA	106
2.5.4.2.	L'effet sur l'endormissement.....	106
2.5.5.	Précautions d'emploi, modalités de prise et effets indésirables.....	106
2.5.6.	Le GABA et les compléments alimentaires.....	107
2.6.	S-Adénosyl-L-Méthionine (SAME)	108
2.6.1.	Généralités	108
2.6.2.	La S-Adénosyl-L-Méthionine en détail	108

2.6.3.	Les effets physiologiques de la SAMe	109
2.6.3.1.	L'effet antidépresseur	109
2.6.4.	Les indications et les modalités de prise	110
2.6.5.	Les effets indésirables et les contre-indications	110
3.	Les autres apports micro nutritionnels à privilégier	111
3.1.	Les Vitamines dans les insomnies, les troubles anxieux et les troubles de l'humeur	111
3.1.1.	La Vitamine B3 = Niacine = Acide nicotinique = Vitamine PP	111
3.1.1.1.	Généralités	111
3.1.1.2.	Les actions	111
3.1.1.3.	L'apport de la vitamine B3 et les modalités de prise	111
3.1.1.4.	Les contre-indications	111
3.1.1.5.	Les interactions médicamenteuses	112
3.1.1.6.	Les effets indésirables	112
3.1.1.7.	Les sources alimentaires de la Vitamine B3	112
3.1.1.8.	Les allégations de santé.....	112
3.1.2.	La Vitamine B6	113
3.1.2.1.	Généralités	113
3.1.2.2.	Les actions	113
3.1.2.3.	Les apports et les carences	114
3.1.2.4.	Les effets indésirables	114
3.1.2.5.	Les sources alimentaires de la vitamine B6	114
3.1.2.6.	Les allégations de santé.....	115
3.1.3.	La Vitamine B9 = acide folique = folates = vitamine M	115
3.1.3.1.	Généralités	115
3.1.3.2.	Les actions	116
3.1.3.3.	Les apports et les carences	116
3.1.3.4.	Les précautions à prendre	116
3.1.3.5.	Les sources alimentaires de la vitamine B9.....	117
3.1.3.6.	Les allégations de santé.....	117
3.1.4.	La Vitamine B12 = Cobalamine	118
3.1.4.1.	Généralités	118
3.1.4.2.	Les actions	118

3.1.4.3.	Les carences.....	119
3.1.4.4.	Les apports journaliers et les précautions à prendre.....	120
3.1.4.5.	Les sources alimentaires de la Vitamine B12	120
3.1.4.6.	Les allégations de santé.....	121
3.2.	Les minéraux dans les insomnies, les troubles anxieux et les troubles de l'humeur	121
3.2.1.	Le magnésium.....	121
3.2.1.1.	Généralités	121
3.2.1.2.	Le Magnésium en détail	122
3.2.1.2.1.	Brève résumé sur le métabolisme du magnésium.....	122
3.2.1.3.	Les actions du magnésium : rôle dans les troubles du système nerveux.....	123
3.2.1.3.1.	Le magnésium et les insomnies	123
3.2.1.3.2.	Le magnésium et les troubles anxieux	124
3.2.1.3.3.	Le magnésium et les troubles de l'humeur	125
3.2.1.4.	Les apports nutritionnels conseillés.....	125
3.2.1.5.	Les carences en magnésium	126
3.2.1.6.	Les modalités de prise.....	126
3.2.1.7.	Les effets indésirables	127
3.2.1.8.	Les contre-indications	127
3.2.1.9.	Les interactions médicamenteuses.....	127
3.2.1.10.	Les sources alimentaires du magnésium.....	128
3.2.1.11.	Les Allégations de Santé.....	129
3.2.1.12.	Les différents sels de magnésium dans les compléments alimentaires.....	129
3.2.2.	Le lithium.....	130
3.2.2.1.	Généralités	130
3.2.2.2.	Le lithium dans les insomnies, les troubles anxieux et les troubles de l'humeur.....	130
3.2.2.2.1.	Le troubles anxieux et les insomnies.....	130
3.2.2.2.2.	Les troubles de l'humeur	130
3.2.2.3.	Les apports	131
3.2.2.4.	Les carences.....	131
3.2.2.5.	Les modalités de prise.....	131
3.2.2.6.	Précautions d'emploi	132
3.2.2.7.	Effets indésirables.....	132

3.2.2.8.	Interactions médicamenteuses.....	132
3.2.2.9.	Les sources alimentaires de lithium.....	132
3.2.3.	Le fer	133
3.2.3.1.	Généralités	133
3.2.3.2.	Les apports et les carences.....	133
3.2.3.3.	Précautions à prendre avec le fer	133
3.3.	Les autres micronutriments dans les insomnies, troubles anxieux et troubles de l'humeur 134	
3.3.1.	L'omega-3.....	134
3.3.2.	Les probiotiques.....	135
3.3.3.	D'autres vitamines telles que la vitamine C et la vitamine D	137
3.3.3.1.	La vitamine C.....	137
3.3.3.2.	La Vitamine D.....	137
4.	Conclusion.....	139
V.	Approche phytothérapeutique dans la prise en charge des insomnies, des troubles anxieux et des troubles de l'humeur	142
1.	Généralités sur la phytothérapie	142
1.1.	L'histoire de la phytothérapie (résumé)	142
1.1.1.	Les premières traces de l'utilisation des plantes médicinales.....	142
1.1.2.	L'Empire gréco-romain.....	142
1.1.2.1.	La Grèce antique	142
1.1.2.2.	L'Empire romain.....	143
1.1.3.	Le Moyen-âge	143
1.1.4.	La période scientifique	144
2.	La définition de la phytothérapie.....	145
3.	Le principe de la phytothérapie	145
4.	Les avantages de la phytothérapie.....	146
5.	Les limites et les précautions d'emploi de la phytothérapie	146
6.	La phytothérapie sur ces différentes formes.....	148
6.1.	Les formes liquides	149
6.1.1.	Les extraits aqueux	149
6.1.1.1.	Les tisanes.....	149

6.1.1.1.1.	L'infusion.....	149
6.1.1.1.2.	La décoction	149
6.1.1.1.3.	La macération.....	149
6.1.1.1.4.	La digestion	149
6.1.1.2.	Les hydrolats	149
6.1.2.	Les extraits alcooliques	150
6.1.2.1.	Les alcoolatures	150
6.1.2.2.	Les alcoolats.....	150
6.1.3.	Les extraits hydroalcooliques	150
6.1.3.1.	Les teintures	150
6.1.3.2.	Les teintures mères.....	150
6.1.3.3.	Les suspensions intégrales de plantes fraîches (SIPF).....	150
6.1.4.	Les extraits glycinés	151
6.1.4.1.	Les macérats glycinés.....	151
6.1.4.2.	Les extraits fluides glycinés de plantes fraîches standardisés (EPS).....	151
6.1.5.	Les extraits huileux.....	151
6.2.	Les formes solides : gélules et comprimés secs à prendre par voie orale	151
6.2.1.	Les poudres de plantes.....	151
6.2.2.	Les extraits secs et nébulisats	152
6.3.	Les formes utilisées en externe.....	152
6.3.1.	Les pommades	152
6.3.2.	D'autres formes utilisées en usage externe	152
7.	Les principales indications thérapeutiques de nos plantes	152
8.	Les plantes qui améliorent les insomnies, les troubles anxieux et les troubles de l'humeur .	153
8.1.	Les principales plantes anxiolytiques et sédatives	153
8.1.1.	La passiflore.....	153
8.1.1.1.	La fiche botanique.....	153
8.1.1.2.	Drogue végétale.....	153
8.1.1.3.	Les principes actifs de la drogue végétale.....	154
8.1.1.4.	Les propriétés pharmacologiques.....	154
8.1.1.5.	L'utilisation médicale	154
8.1.1.6.	Les précautions d'utilisation.....	155

8.1.2.	La valériane.....	156
8.1.2.1.	La fiche botanique.....	156
8.1.2.2.	La drogue végétale.....	156
8.1.2.3.	Les principes actifs de la drogue végétale.....	157
8.1.2.4.	Les propriétés pharmacologiques.....	157
8.1.2.5.	L'utilisation médicale	157
8.1.2.6.	Les précautions d'utilisation.....	158
8.1.3.	L'aubépine	159
8.1.3.1.	La fiche botanique.....	159
8.1.3.2.	La drogue végétale.....	160
8.1.3.3.	Les principes actifs de la drogue végétale.....	160
8.1.3.4.	Les propriétés pharmacologiques.....	160
8.1.3.5.	L'utilisation médicale	160
8.1.3.6.	Les précautions d'utilisation.....	162
8.1.4.	L'eschsoltzia (pavot de Californie).....	162
8.1.4.1.	La fiche botanique.....	163
8.1.4.2.	La drogue végétale.....	163
8.1.4.3.	Les principes actifs de la drogue végétale.....	163
8.1.4.4.	Les propriétés pharmacologiques.....	163
8.1.4.5.	L'utilisation médicale	163
8.1.4.6.	Les précautions d'utilisation.....	164
8.1.5.	Le houblon	164
8.1.5.1.	La fiche botanique.....	164
8.1.5.2.	La drogue végétale.....	165
8.1.5.3.	Les principes actifs de la drogue végétale.....	165
8.1.5.4.	Les propriétés pharmacologiques.....	165
8.1.5.5.	L'utilisation médicale	165
8.1.5.6.	Les précautions d'utilisation.....	166
8.1.6.	Le coquelicot.....	167
8.1.6.1.	La fiche botanique.....	167
8.1.6.2.	La drogue végétale.....	167
8.1.6.3.	Les principes actifs de la drogue végétale.....	167

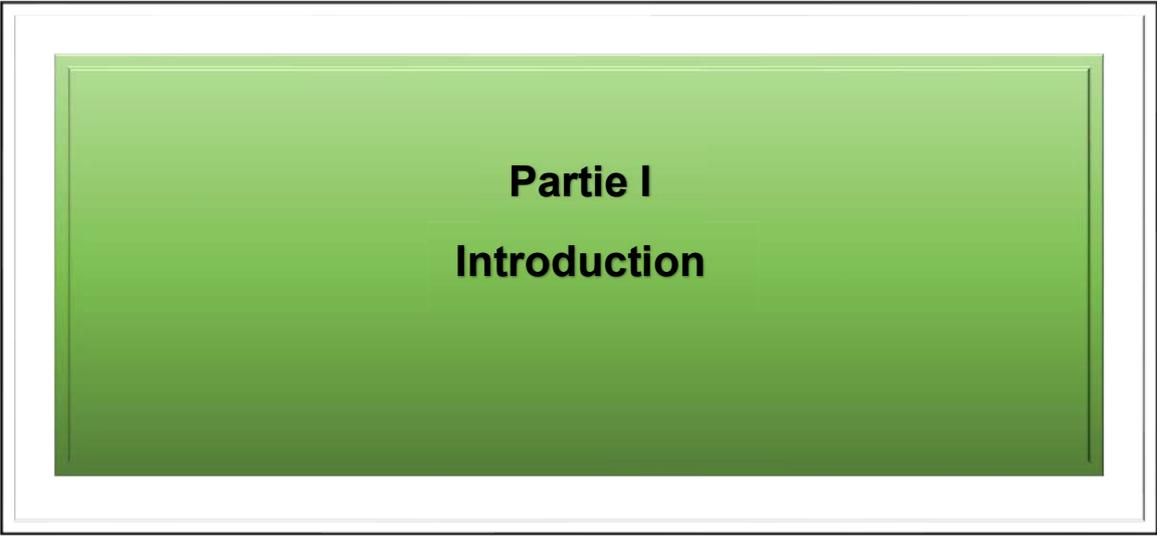
8.1.6.4.	Les propriétés pharmacologiques.....	167
8.1.6.5.	L'utilisation médicale	167
8.1.6.6.	Les précautions d'utilisation.....	168
8.1.7.	La mélisse	168
8.1.7.1.	La fiche botanique.....	169
8.1.7.2.	La drogue végétale.....	169
8.1.7.3.	Les principes actifs de la drogue végétale.....	169
8.1.7.4.	Les propriétés pharmacologiques.....	169
8.1.7.5.	L'utilisation médicale	169
8.1.7.6.	Les précautions d'utilisation.....	170
8.1.8.	Le tilleul	171
8.1.8.1.	La fiche botanique.....	171
8.1.8.2.	La drogue végétale.....	171
8.1.8.3.	Les principes actifs de la drogue végétale.....	171
8.1.8.4.	Les propriétés pharmacologiques.....	172
8.1.8.5.	L'utilisation médicale	172
8.1.8.6.	Les précautions d'utilisation.....	172
8.1.9.	L'aspérule odorante	173
8.1.9.1.	La fiche botanique.....	173
8.1.9.2.	La drogue végétale.....	173
8.1.9.3.	Les principes actifs de la drogue végétale.....	174
8.1.9.4.	Les propriétés pharmacologiques.....	174
8.1.9.5.	L'utilisation médicale	174
8.1.9.6.	Les précautions d'utilisation.....	174
8.1.10.	La lavande.....	175
8.1.10.1.	La fiche botanique.....	175
8.1.10.2.	La drogue végétale.....	175
8.1.10.3.	Les principes actifs de la drogue végétale.....	175
8.1.10.4.	Les propriétés pharmacologiques.....	176
8.1.10.5.	L'utilisation médicale	176
8.1.10.6.	Les précautions d'utilisation.....	176
8.1.11.	L'oranger amer	177

8.1.11.1.	La fiche botanique.....	177
8.1.11.2.	La drogue végétale.....	177
8.1.11.3.	Les actifs de la drogue végétale.....	177
8.1.11.4.	Les propriétés pharmacologiques.....	177
8.1.11.5.	L'utilisation médicinale.....	177
8.1.11.6.	Les précautions d'utilisation.....	178
8.1.12.	La verveine odorante.....	179
8.1.12.1.	La fiche botanique.....	179
8.1.12.2.	La drogue végétale.....	179
8.1.12.3.	Les principes actifs de la drogue végétale.....	179
8.1.12.4.	Les propriétés pharmacologiques.....	179
8.1.12.5.	L'utilisation médicale.....	179
8.1.12.6.	Les précautions d'utilisation.....	179
8.2.	Les plantes sérotoninergiques.....	180
8.2.1.	Le millepertuis.....	180
8.2.1.1.	La fiche botanique.....	180
8.2.1.2.	La drogue.....	181
8.2.1.3.	Les principes actifs de la drogue végétale.....	181
8.2.1.4.	Les propriétés pharmacologiques.....	181
8.2.1.5.	L'utilisation médicale.....	181
8.2.1.6.	Les précautions d'utilisation.....	182
8.2.2.	Le griffonia.....	183
8.2.2.1.	La fiche botanique.....	183
8.2.2.2.	La drogue végétale.....	183
8.2.2.3.	Les principes actifs de la drogue végétale.....	183
8.2.2.4.	Les propriétés pharmacologiques.....	184
8.2.2.5.	L'utilisation médicale.....	184
8.2.2.6.	Les précautions d'utilisation.....	184
8.2.3.	Le safran.....	184
8.2.3.1.	La fiche botanique.....	185
8.2.3.2.	La drogue végétale.....	185
8.2.3.3.	Les principes actifs de la drogue végétale.....	185

8.2.3.4.	Les propriétés pharmacologiques.....	185
8.2.3.5.	L'utilisation médicale	185
8.2.3.6.	Les précautions d'utilisation.....	185
8.3.	Les autres plantes du système nerveux	186
8.3.1.	La ballote noire	186
8.3.1.1.	La fiche botanique.....	186
8.3.1.2.	La drogue végétale.....	186
8.3.1.3.	Les principes actifs de la drogue végétale.....	186
8.3.1.4.	Propriétés pharmacologiques.....	186
8.3.1.5.	L'utilisation médicale	187
8.3.1.6.	Les précautions d'utilisation.....	187
8.3.2.	Les plantes qui modulent le cortisol	187
8.3.2.1.	L'ashwagandha	187
8.3.2.1.1.	La fiche botanique	188
8.3.2.1.2.	La drogue végétale	188
8.3.2.1.3.	Les principes actifs de la drogue végétale	188
8.3.2.1.4.	Les propriétés pharmacologiques.....	188
8.3.2.1.5.	L'utilisation médicale.....	188
8.3.2.1.6.	Les précautions d'utilisation	188
8.3.2.2.	La rhodiola	189
8.3.2.2.1.	La fiche botanique.....	189
8.3.2.2.2.	La drogue végétale	189
8.3.2.2.3.	Les principes actifs de la drogue végétale	189
8.3.2.2.4.	Les propriétés pharmacologiques.....	189
8.3.2.2.5.	L'utilisation médicale.....	189
8.3.2.2.6.	Les précautions d'utilisation	190
9.	Conclusion.....	191
VI.	La réglementation	193
1.	Quelques définitions	193
1.1.	La plante médicinale.....	193
1.2.	Le totum	193
1.3.	La drogue végétale	194

1.4.	Les principes actifs.....	194
1.5.	Les préparations à base de drogues végétales.....	194
2.	Statut de médicament ou de complément alimentaire.....	195
2.1.	Le médicament.....	195
2.2.	Complément alimentaire.....	195
2.2.1.	Composition d'un complément alimentaire.....	196
2.2.1.1.	Les ingrédients.....	196
2.2.1.2.	Les nutriments.....	196
2.2.1.3.	Les substances à but nutritionnel ou physiologique.....	196
2.2.1.4.	Les ingrédients dont l'utilisation en alimentation humaine est traditionnelle ou reconnue comme telle.....	197
2.2.1.5.	Les additifs, arômes et auxiliaires technologiques.....	197
2.2.1.6.	Les plantes et les préparations de plantes.....	197
3.	Rôles des autorités de santé.....	198
3.1.	Autorisation de mise sur le marché (AMM) (version simplifiée).....	198
3.2.	L'étiquetage d'un complément alimentaire.....	198
3.3.	Publicité des compléments alimentaires.....	199
3.4.	Les allégations et les compléments alimentaires.....	199
4.	Les plantes dans les compléments alimentaires.....	201
4.1.	Les plantes autorisées dans les compléments alimentaires : l'arrêté français du 24 juin 2014	202
4.2.	Les plantes non autorisées dans la fabrication des compléments alimentaires.....	203
5.	Conclusion.....	204
VII.	Proposition des formules pour tisane dans les insomnies, troubles anxieux et troubles de l'humeur.....	207
1.	Introduction.....	207
2.	La tisane.....	207
3.	Les mélanges de plantes pour tisanes pour préparations officinales.....	208
3.1.	Rappels législatifs.....	208
3.1.1.	Définition.....	208
3.1.2.	Production.....	208
3.1.3.	Identification.....	208
3.1.4.	Essai.....	208

3.1.5.	Conservation.....	209
3.2.	Proposition des formules pour tisane.....	209
3.2.1.	Tisane « dodo tranquille ».....	209
3.2.2.	Tisane « gros dodo »	210
3.2.3.	Tisane « gros dodo + »	210
3.2.4.	Tisane « journée tranquille ».....	211
3.2.5.	Tisane « relax »	211
3.2.6.	Tisane « détente et sérénité ».....	212
3.2.7.	Tisane « bon moral ».....	212
3.2.8.	Tisane « la vie est belle ».....	213
4.	Conclusion.....	214
VIII.	Conseils au comptoir	216
1.	Introduction	216
2.	Prise en charge du patient adulte se plaignant d'insomnie	216
2.1.	Comment définir et caractériser l'insomnie au comptoir ?	216
2.2.	Comment s'orienter face à une insomnie ?	217
2.3.	Prise en charge du patient	218
2.4.	Le conseil en phytothérapie et en complément alimentaire	220
3.	Prise en charge du patient adulte se plaignant des troubles anxieux.....	222
3.1.	Comment définir et caractériser les troubles anxieux au comptoir ?	222
3.2.	Comment s'orienter au comptoir ?	222
3.3.	Prise en charge du patient	222
3.4.	Le conseil en phytothérapie et en complément alimentaire	223
4.	Prise en charge du patient plaignant des troubles de l'humeur au comptoir	224
4.1.	Comment définir et caractériser les troubles de l'humeur au comptoir ?	224
4.2.	Comment s'orienter au comptoir ?	224
4.3.	Prise en charge du patient	224
4.4.	Le conseil en phytothérapie et en complément alimentaire	224
IX.	Conclusion	227
X.	Index des tableaux et des illustrations	231
XI.	Bibliographie	235



Partie I
Introduction

I. Introduction

Depuis une trentaine d'années, notre mode de vie est en transformation rapide. Ces transformations s'observent à différents niveaux : social (omniprésence du smartphone, relationnel fondé sur les réseaux sociaux) ; professionnel (horaires atypiques, travail le dimanche, télétravail) ; socio-économique (dématérialisation des procédures, intelligence artificielle). Et en même temps, on observe qu'en 30 ans la durée du sommeil s'est réduite, notamment chez les enfants et les adolescents qui sont souvent en manque de sommeil sévère. On va voir tout au long de cette thèse que le trouble de sommeil est une épidémie qui aggrave la plupart des maladies chroniques et peut être à l'origine d'autres troubles tels que les troubles anxieux on encore les troubles de l'humeur.

Le sommeil est une activité biologique essentielle : il nous permet de nous recharger en énergie et d'être au mieux de notre forme. Il est au cœur des nombreux processus physiologiques et métaboliques. Nous dormons 1 heure 30 de moins qu'il y a cinquante ans. Le manque répété de sommeil va avoir des conséquences néfastes sur la santé que nous allons voir par la suite.

Les insomnies, les troubles anxieux et les troubles de l'humeur sont des troubles qui dégradent la qualité de vie des personnes atteintes. Il faut savoir faire la différence entre ces états pathologiques et des troubles mineurs de sommeil, d'anxiété et de l'humeur que sont des troubles qui font partie de notre quotidien à un moment ou à un autre de notre vie. Dans un premier temps nous allons détailler chacun de ces troubles et montrer qu'ils sont liés.

Face aux effets indésirables des médicaments, les patients sont de plus en plus sceptiques envers les médicaments de la chimie de synthèse. Nous voyons à l'officine que les patients sont de plus en plus en quête de produits naturels, notamment à base de plantes.

Dans le cadre de cette thèse, nous nous intéressons à la nutrithérapie, qui est une discipline thérapeutique basée sur les principes de l'alimentation naturelle, saine et complète et dans certains cas associés à des compléments alimentaires. Nous allons voir quels sont les nutriments à privilégier dans la prise en charge de ces troubles.

Nous allons aussi nous intéresser à la phytothérapie. Depuis l'antiquité, l'homme sait compter sur son environnement, dont les végétaux pour sa nourriture et ses remèdes. Les plantes ont d'abord été utilisées en l'état, entières ou en parties puis avec le développement de la chimie, elles sont devenues des matières premières. Nous allons détailler les plantes d'intérêt dans la prise en charge de ces troubles.

A l'officine, le pharmacien est souvent amené à conseiller les compléments alimentaires à base de vitamines, minéraux mais aussi à base de plantes. Ce sont des produits qui vont permettre de restaurer l'équilibre biochimique et physiologique de nos fonctions nerveuses, en présence de ces perturbations mentales.

La réglementation des compléments alimentaires a remis en cause la législation des plantes médicinales puisque certaines plantes inscrites à la Pharmacopée française et non libérées sont utilisées dans les compléments alimentaires.

La thérapie par les plantes médicinales sous les différentes formes a montré de l'efficacité dans les troubles mineurs du sommeil, les états neurotoniques légers et troubles mineurs de l'humeur.

Nous allons proposer des différents mélanges pour tisanes pour les préparations officinales pour la prise en charge de ces troubles.

Enfin, nous allons terminer par les conseils au comptoir, il ne faut pas négliger ses troubles et il faut savoir poser des bonnes questions afin d'assurer le rôle de conseil du pharmacien.

Pour une bonne santé mentale, il faut avant tout une alimentation et une hygiène de vie correcte.

Partie II

**De la physiologie à la physiopathologie des
insomnies, des troubles anxieux et des troubles
de l'humeur**

II. De la physiologie à la physiopathologie des insomnies, des troubles anxieux et des troubles de l'humeur

1. Les Insomnies

1.1. Définition

« L'insomnie correspond à un sommeil difficile à obtenir et/ou à maintenir, insuffisant, insatisfaisant ou non récupérateur. »

Il s'agit du trouble de sommeil le plus fréquent qui peut toucher les personnes de manière ponctuelle, récidivante ou permanente.

L'insomnie recouvre l'ensemble des troubles du sommeil se traduisant par : l'impossibilité ou difficultés de s'endormir ; réveils multiples en cours de nuit ou trop précoces le matin. Il s'agit d'une plainte qui peut être isolée ou associée à une pathologie médicale ou psychiatrique telle qu'un trouble de l'humeur.

Dans son ensemble il s'agit d'un symptôme subjectif car le temps de sommeil peut être normal ou raccourci en fonction des personnes. [1]

Elle peut être classée en fonction de sa durée, de sa sévérité, de la quantité, de la qualité, de l'existence ou non des comorbidités. De ce fait, son diagnostic peut être complexe.

Trois classifications internationales révèlent les différents types d'insomnies : DSM-IV, CIM-10 et l'ICSD. Ainsi les définitions varient en fonctions des classifications utilisées.

1.2. Les insomnies selon ces trois classifications internationales

1.2.1. Les insomnies chroniques, sans comorbidités (ex primaires)

- L'insomnie psychophysiologique : ici c'est la composante mentale et psychologique qui prédomine et qui s'oppose au sommeil. On est plutôt dans une tension intérieure, à ne pas confondre avec l'insomnie provoquée par l'anxiété.
- L'insomnie paradoxale ou mauvaise perception du sommeil : on trouve des patients qui se plaignent d'une mauvaise qualité de sommeil avec un enregistrement normal, c'est-à-dire sans troubles objectifs.
- L'insomnies idiopathique : il s'agit d'une dérégulation congénitale avec soit une hyperactivité des systèmes d'éveil, soit une hypoactivité des systèmes du sommeil. L'insomnie est présente dès l'enfance, elle est persistante et constante.

1.2.2. Les insomnies avec comorbidité (ex-secondaires)

- Insomnie liée à une pathologie mentale : trouble bipolaire, troubles de l'humeur, trouble d'anxiété...
- Insomnie liée à une pathologie physique : maladie cardio-vasculaire, pathologie douloureuse, hyperthyroïdie...

- Insomnie liée à des substances qui altèrent le sommeil : caféine, nicotine, certains médicaments...

1.2.3. Les insomnies par mauvaise hygiène du sommeil

Elle peut être due à une mauvaise hygiène du sommeil, par exemple la consommation avant le coucher des stimulants tels que la nicotine ou la caféine ; certaines activités qui vont mettre l'organisme dans un état d'excitabilité même après l'arrêt des celles-ci et qui vont modifier la structure du sommeil.

1.2.4. Les insomnies d'ajustement

Ce sont des insomnies plutôt passagères, épisodiques, de quelques jours à trois mois en lien avec des nouvelles situations ou événements stressants.

[2][3][4][5]

L'insomnie peut aussi être classée en fonction de sa sévérité. On parle ainsi d'insomnie légère, modérée et sévère.

Tableau 1 : Classification de l'insomnie en fonction de sa sévérité

Sévérité	Fréquence/semaine	Retentissement diurne
<i>insomnie légère</i>	1 nuit ou moins	retentissement minime
<i>insomnie modérée</i>	2 ou 3 nuits	fatigue, état maussade, tension, irritabilité
<i>insomnie sévère</i>	4 nuits ou plus	fatigue, état maussade, tension, irritabilité, hypersensibilité diffuse, troubles de la concentration, performances psychomotrices altérées

1.3. L'épidémiologie

Ces données restent subjectives car la prévalence de l'insomnie varie en fonctions des critères utilisés ainsi que du type de définitions utilisées. Une étude réalisée par Ohayon 4 a bien documenté cette prévalence en fonctions de 4 catégories :

- Les manifestations liées aux difficultés à initier ou à conserver le sommeil ou le sommeil ambulatoire était de 30 à 48% ;
- Ce pourcentage a baissé à 12-16% lorsqu'il y a eu des modifications de la fréquence de certains paramètres ;
- 9-15% lorsqu'on inclut les conséquences diurnes ;
- 8 à 18% lorsqu'elle était fondée sur la quantité et la qualité du sommeil.

Selon la classification DSM-IV, la prévalence de l'insomnie varie entre 4,4% à 6,4%.

1.3.1. Prévalence en fonction des comorbidités

Chez les patients atteints de pathologies chroniques, on constate une prévalence plus importante de l'insomnie. Dans une étude réalisée en Italie, Terrazano *et al.* ont constaté que sur 3284 patients insomniaques, 35% présentaient une maladie cardiovasculaire, 28% des troubles musculosquelettiques et des troubles gastro-intestinaux

dans 19% des cas. Une autre étude réalisée sur un échantillon de 98 personnes souffrant des douleurs chroniques, l'insomnie modérée à sévère concerne 53% d'entre eux.

Les troubles psychiatriques coexistent souvent avec les insomnies.

Elles concernent 40% des patients en psychiatrie. 30% des patients en rémission gardent des troubles du sommeil.

Elle est aussi très fréquente chez les personnes qui travaillent en équipe ou par roulement (insomnie ouvrière) et celles qui sont atteintes des perturbations du rythme circadien.

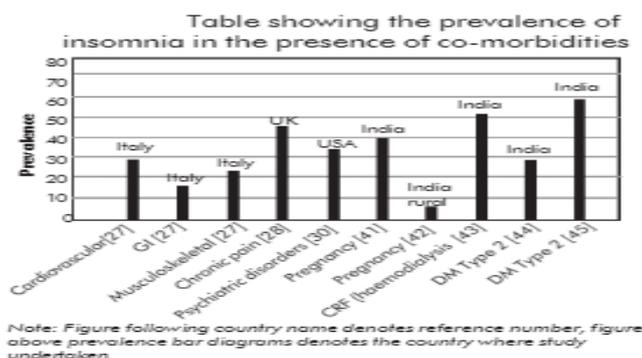


Figure 1 : La prévalence de l'insomnie en fonction des comorbidités

1.3.2. Les études multinationales

Très peu d'études ont été réalisées sur la prévalence de l'insomnie au niveau international. Une étude a été réalisée en Europe sur un échantillon de 1125 personnes en provenance d'Allemagne, d'Italie, de France, du Royaume-Uni. Elle a révélé un taux d'insomnie approximativement de 25% et avec la classification DSM-IV de 4%. Une autre étude effectuée auprès de 40 202 enfants européens de 11 à 16 ans a constaté une insomnie récurrente (au moins deux fois par semaine) entre 10 à 33,2%.

On voit bien que la prévalence de l'insomnie varie en fonction des critères utilisés mais on peut dire aujourd'hui qu'entre 35 à 50% des sujets des pays occidentaux industrialisés présentent des symptômes d'insomnies et 12 à 20% ont des problèmes chroniques d'insomnie. [6]

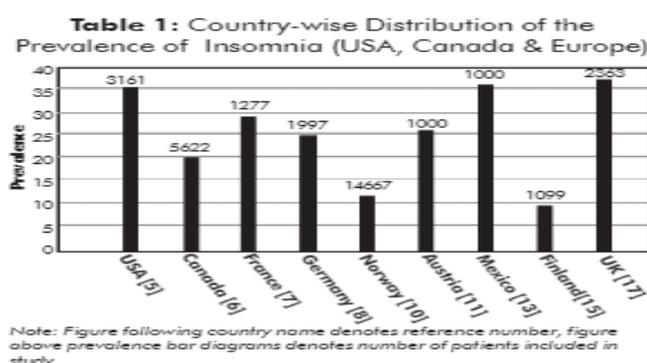


Figure 2 : La prévalence de l'insomnie en fonction des pays

- Quelques études

Les premières études sur la prévalence de l'insomnie ont été réalisées par Mellinger *et al.* en 1979 aux Etats-Unis. Ces études ont permis d'obtenir un échantillon de 3161 personnes âgés de 18 à 79 ans et une prévalence de 35%.

En 1991, Ohayon a constaté une prévalence de 20,1% à Montréal, au Canada sur 5622 canadiens de 15 ans ou plus.

En 2000, Lage et ses collègues, en France ont trouvé une prévalence d'insomnie de 29% sur un échantillon de 1277 personnes. [2] [6]

On peut dire que la prédominance de l'insomnie est plus importante chez les sujets âgés car c'est souvent une complication des maladies, des médicaments, de la solitude, de la sédentarité, de l'âge. Les insomnies sont plus fréquentes aussi chez les femmes, les personnes de niveau social plus bas, les personnes isolées, ou les personnes souffrant des troubles psychiatriques comme la dépression, l'anxiété ou neurologiques.

On constate qu'elles peuvent être associées à des maladies cardiovasculaires, respiratoires, pathologies douloureuses et notamment à des prises des médicaments.

1.4. Les retentissements et les conséquences

Selon la classification internationale des troubles du sommeil (ICSD) : « *l'insomnie est associée à une diminution de l'impression de bien-être dans la journée. Cette diminution s'accompagne d'une altération de l'humeur et de la motivation, d'une diminution de l'attention, de la vigilance, de l'énergie et de la concentration, et de fatigue* ».

Sur un échantillon de 94 adultes, l'étude américaine de Moul *et al.* réalisée en 2002 a permis de mettre en évidence les conséquences diurnes de l'insomnie en s'appuyant sur la classification DSM-IV, les résultats étaient les suivants pour les conséquences les plus fréquentes : la fatigue physique était présente dans 65% des cas ; 35% ont montré une disparition de la motivation ; 48% des problèmes de concentration ; 53% un esprit dépressif ; 45% un ennui total ; 43% une diminution de l'énergie ; 39% une nervosité ; 36% une tension psychique et 35% une angoisse.

De ce fait, on peut dire que les principaux retentissements sont :

- Troubles de la vigilance, de la concentration et de la mémoire ;
- Sensibilité aux sons, à la lumière, au toucher ;
- Perturbations de l'humeur, excitabilité, irritabilité, énervement ;
- Fatigue psychique et physique ;
- Diminution de la motivation, difficultés relationnelles et professionnelles ;
- Accidents (de travail, de la route).

Quand l'insomnie est sévère les conséquences sont d'autant plus fortes et peuvent toucher les aspects sociaux, cognitifs, physiques et psychiques. Cela peut se traduire par une diminution de la qualité de vie des insomniaques.

Des études réalisées ont constaté un risque plus important de développer des troubles anxieux, dépressifs ou des problèmes liés à des consommations excessives de substances chez l'insomniaque quel que soit son âge.

L'insomnie est corrélée à des consultations voire à des hospitalisations plus fréquentes. Des comorbidités telles que le diabète, l'hypertension, les céphalées sont fréquemment associées à l'insomnie. Elle et ses complications peuvent affecter l'évolution d'une pathologie.

[1][2]

Connaître le fonctionnement du sommeil et de ses cycles est indispensable pour comprendre les différents troubles du sommeil notamment l'insomnie.

1.5. La physiologie du sommeil

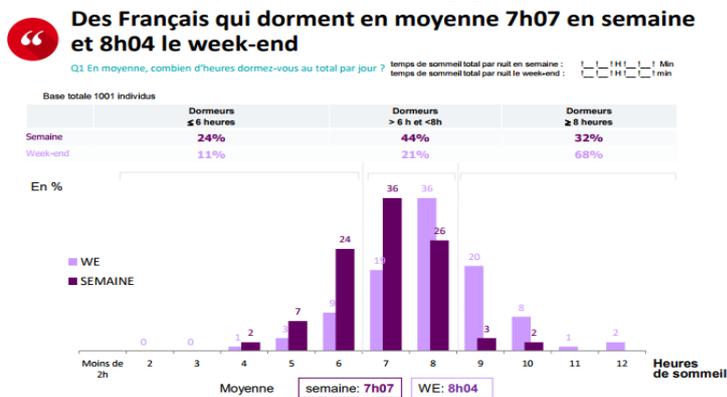
1.5.1. Le sommeil

Le sommeil correspond à un état somatique normal et rythmé marqué par l'interruption provisoire de la conscience, par une diminution de l'activité de certaines fonctions vitales et d'une relaxation du tonus musculaire.

Il est caractérisé par un enchaînement de six stades, différents dans leur durée mais semblables dans leur composition selon Billiard.

D'après l'étude de l'INSV/MGEN réalisée en 2015, la durée du sommeil des français est approximativement de 7h05 en semaine et 8h10 le week-end. Cette étude a démontré qu'un quart des français souffrent d'un manque de sommeil et qu'un tiers déclarent avoir des troubles de sommeil. 73% des personnes affirment se réveiller au moins une fois par nuit environ 30 minutes et 25% avouent une somnolence diurne.

Approximativement 5 à 10% des jeunes adultes dorment moins de 6 heures et presque 15% dorment plus de 9 heures. [7]



La même étude a été réalisée en 2017 et montre une différence minime. La durée du sommeil des français est approximativement de 7h07 en semaine et 8h04 le week-end. [8]

Figure 3 : Les heures de sommeil des Français en 2017

La durée du sommeil est très hétérogène d'une personne à l'autre. Ce qui nous laisse conclure qu'une bonne nuit de sommeil correspond à « une nuit après laquelle le sujet affirme qu'il a bien dormi et qu'il se sent bien », cela reste très subjectif. Ainsi, connaître le fonctionnement du sommeil et de ses cycles est indispensable pour comprendre les différents troubles du sommeil notamment les insomnies.

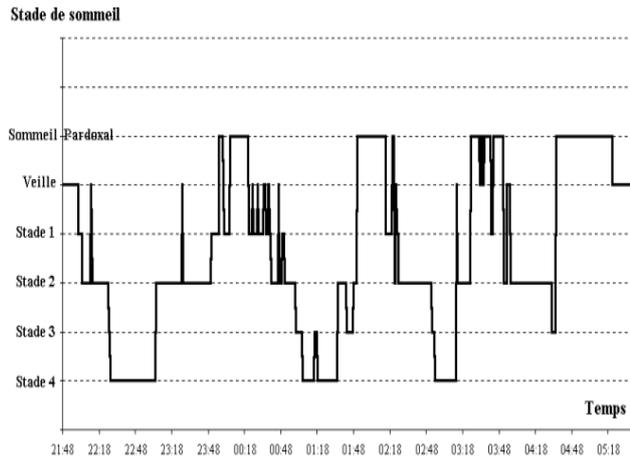


Figure 4 : Exemple d'un hypnogramme* d'une nuit de sommeil normale chez un adulte (En abscisse le temps en heures et en ordonnée les différents stades)

Synthèse

Les collatérales des voies sensorielles transmettent les informations du milieu extérieur aux cellules réticulaires, ces dernières s'excitent et perdent leur signe spécifique pour devenir non spécifique et exciter le cortex cérébral et engendrer l'éveil. Les neuromédiateurs tels que l'acétylcholine, la dopamine, la noradrénaline ou la sérotonine jouent un rôle dans le mécanisme de l'éveil.

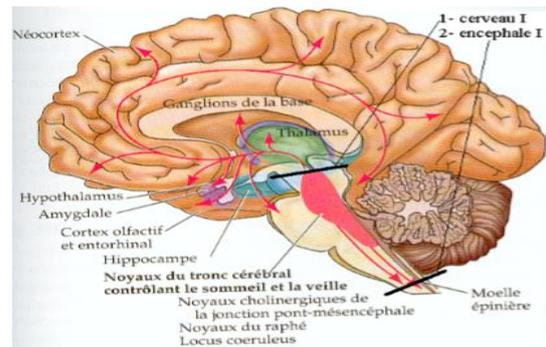


Figure 5 : Les systèmes de contrôle du sommeil et de l'état de veille

1.5.2. La veille

Pendant cette phase, on interagit avec notre environnement. Elle est contrôlée par des systèmes qui sont localisés au niveau de l'hypothalamus tels que les neurones à hypocretine et les neurones histaminergiques et au niveau du tronc cérébral par les systèmes dopaminergiques, noradrénergiques et cholinergiques.

Un blocage ou une abolition de ces différents systèmes engendre des hypersomnies et à l'inverse leur stimulation provoque des insomnies.

- Description

Les yeux ouverts : un rythme « bêta » est signalé par l'encéphalogramme. Ce rythme est caractérisé par des fréquences inégales, rapides et de faible voltage. Cette phase est marquée par un tonus musculaire soutenu qui correspond aux mouvements intentionnels.

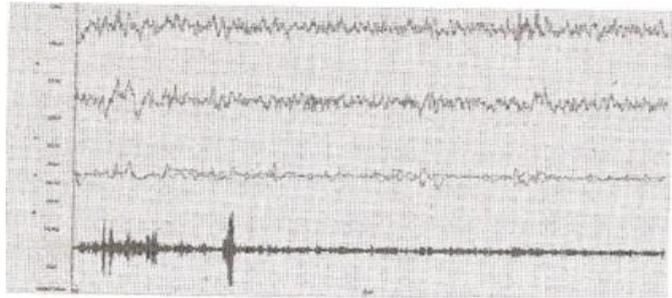


Figure 6 : L'électroencéphalogramme de l'éveil avec les yeux ouverts

Les yeux fermés : « alpha » est un rythme régulier qui se manifeste par un état serein et paisible. Ce rythme s'arrête dès qu'on ouvre les yeux par l'activation des aires visuelles.

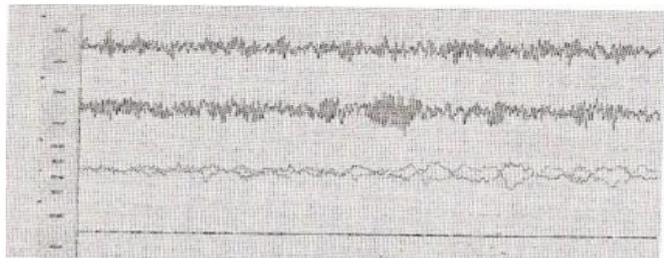


Figure 7 : L'électroencéphalogramme de l'éveil avec les yeux fermés

1.5.3. Le stade 1 ou l'endormissement

Ce stade représente approximativement 3 à 5% de la durée du sommeil. L'encéphalogramme montre la suppression du rythme « alpha » et l'apparition des ondes plus lentes, « thêta ».

On peut y rencontrer des myoclonies d'endormissements sans signification pathologiques qui se caractérisent par des secousses répétées dans les membres mais principalement au niveau de la tête. Ces myoclonies disparaissent avec l'âge. [1][4]

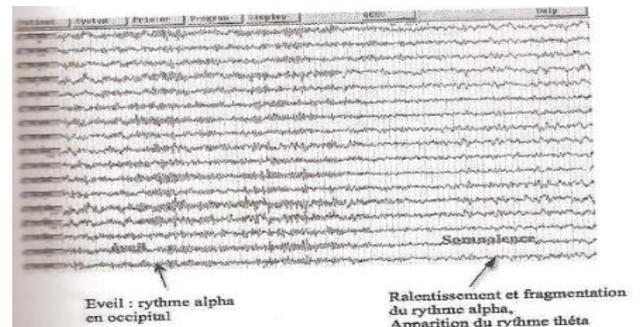
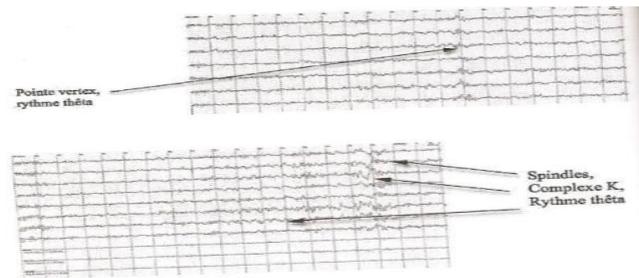


Figure 8 : L'électroencéphalogramme du stade 1

1.5.4. Le stade 2 ou le sommeil lent léger

Le stade 2 correspond à 45 à 50% de la durée du sommeil. Il est caractérisé par l'activation d'une part par le système gabaergique et d'autre part, par la présence de l'adénosine qui va se fixer au niveau des récepteurs cholinergiques. Elle résulte de la dégradation de l'ATP : le substrat énergétique majeur des neurones.

L'électroencéphalogramme du stade 2



Figure

9 :

Ce stade est marqué par des mouvements rythmés. On remarque l'apparition d'ondes en fuseau et des « complexes K » qui sont des ondes lentes et haut voltage. C'est pendant cette phase qu'on peut trouver des angoisses ou terreurs nocturnes par exemples chez les enfants et le somnambulisme chez les adolescents. La respiration devient lente et régulière. [1][4][8]

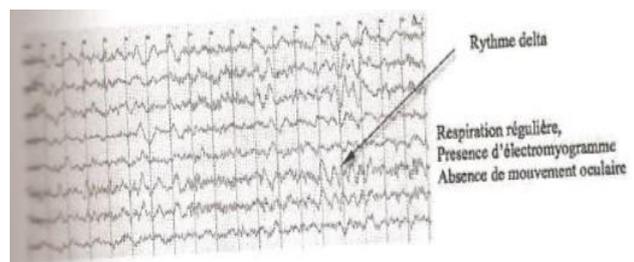
1.5.5. Les stades 3 et 4 ou le sommeil profond

Ces stades représentent 10 à 20% de la durée du sommeil. Ces stades permettant la récupération physique sont indispensables pour la mémoire.

L'EEG ralentit, un rythme « delta » est atteint où l'on observe une suppression des mouvements oculaires et une

baisse de la tension musculaire. La respiration reste stable.

Figure 10 : L'électroencéphalogramme du stade 3 et 4



1.5.6. Le REM (rapid eye mouvement) ou phases des mouvements oculaires : sommeil paradoxal ou sommeil profond

Le sommeil profond représente 20 à 25% de la durée du sommeil. Il est caractérisé par un tracé EEG rapide (comme à l'éveil). Le sommeil est profond est également marqué par l'absence des mouvements des membres ou de la face mais par des mouvements oculaires rapides.

Ce stade est sous l'action des neurotransmetteurs tels que l'acétylcholine et la sérotonine (leur antagoniste augmente la latence et diminue de la durée REM). C'est à ce stade qu'on note la présence des rêves. L'activité électrique y est très intense.

1.6. Le cycle veille-sommeil

S'endormir spontanément fait partie de l'instinct naturel de l'homme en l'absence d'une occupation physique ou intellectuelle.

Différents facteurs tels que les facteurs hormonaux (notamment la sécrétion de la mélatonine et de l'hormone de croissance), la température (diminue au coucher et augmente à l'éveil) contribuent au cycle veille - sommeil.

Ses différents éléments sont coordonnés avec le rythme veille - sommeil mais ils peuvent être perturbés par de nombreux facteurs qui vont être à l'origine de troubles du sommeil.

1.7. Les principaux facteurs de déclenchement des insomnies

Sans vouloir être exhaustif, des nombreux facteurs peuvent être associés au déclic d'une insomnie.

Les problèmes d'insomnie peuvent être associés à des pathologies médicales telles que :

- Les lésions cérébrales : le sommeil est directement contrôlé par le cerveau, donc en cas de lésion cérébrale, le sommeil fait partie des premières fonctions atteintes. Autres causes : les maladies dégénératives comme Parkinson, Alzheimer, l'épilepsie, les abcès ou tumeurs cérébrales peuvent être à l'origine des insomnies.
- Les douleurs, les maladies respiratoires, ou cardio-vasculaires sont d'autres pathologies médicales qui ont des liens avec des insomnies.
- Des troubles psychiatriques tels que les troubles de l'humeur, l'anxiété, les psychoses, les troubles de personnalité.

D'autres facteurs peuvent être impliqués dans l'apparition des insomnies :

- L'âge : le vieillissement physiologique est un phénomène naturel qui altère l'organisation circadienne du sommeil à la fois nocturne et la vigilance diurne. Avec l'âge, on constate l'augmentation du nombre des cycles du sommeil qui passe à 6 ou à 7 mais une diminution de leurs durées.

Ces troubles sont en rapport avec les modifications neurochimiques et neurophysiologiques telles que la modification de la température, la sécrétion du cortisol ou de la mélatonine.

- Le genre : les femmes sont plus touchées par les insomnies que les hommes.

Une étude australienne publiée en septembre 2015 par l'institut Roy Morgan montre que les femmes âgées de 18 et 24 ans sont quatre fois plus concernées par les insomnies que les hommes.

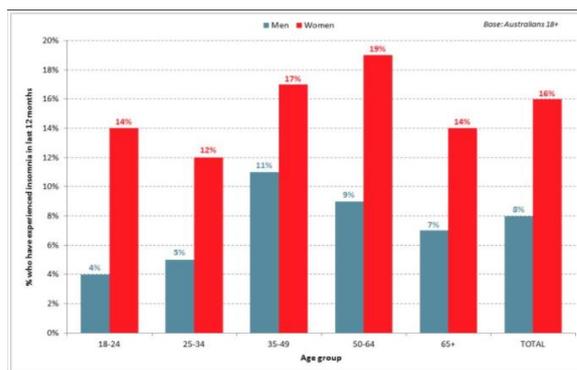


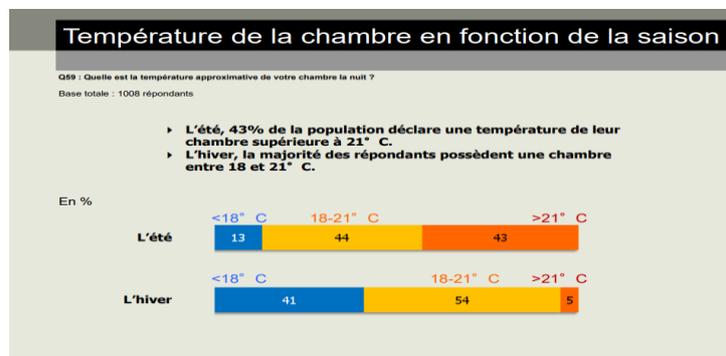
Figure 11 : Les taux d'insomnie chez les hommes et les femmes australiens

Cette différence diminue avec l'âge mais reste significative. Entre 50 et 64 ans, les femmes sont deux fois plus sujettes que les hommes. Pourquoi ? Au cours du cycle menstruelle, la fluctuation des hormones conditionne notre rythme circadien. La progestérone peut avoir un effet hypnotique et les œstrogènes interagissent avec plusieurs neurotransmetteurs qui conditionnent notre aptitude à dormir ou à rester éveillé. [9]

- L'environnement : les facteurs extrinsèques tels que le bruit, le stress, le décalage horaire influencent la qualité du sommeil.

Les journées surchargées peuvent conditionner la qualité du sommeil car dans certains cas, l'hyperexcitabilité se poursuit même après l'arrêt des différentes tâches et l'organisme secrète plus de catécholamines qui stimulent l'hyperactivité. La température peut avoir un impact sur la qualité de sommeil.

D'après une enquête réalisée en 2013 par l'Institut National du Sommeil et de la Vigilance (l'INSV), « *L'exposition au froid ou à la chaleur entraîne une perturbation de la structure du sommeil, qui se traduit par une augmentation des éveils intra-sommeils, une diminution du sommeil à ondes lentes et une fragmentation du sommeil paradoxal* ».



Selon l'INSV, 89% des Français dorment avec la fenêtre fermée, 67% dorment à deux et 21% signalent dormir avec un animal de compagnie. « *Dormir avec un compagnon tient chaud et accentue la nécessité de rafraîchir la chambre* ».

Figure 12 : Le sommeil en fonction de la température de la chambre

Pour rappel : « *une personne dégage autant de chaleur qu'une ampoule de 80 watts* ».

- Les causes infectieuses : c'est-à-dire l'ensemble des maladies infectieuses par exemple les infections de la sphère ORL, les infections générales, virales peuvent perturber le sommeil de façons directe ou indirecte.
- Les causes iatrogènes : il ne faut pas oublier le rôle de certains médicaments dans la perturbation du sommeil notamment les psychotropes et autres médicaments capables de provoquer les troubles de sommeil tels que les insomnies, les cauchemars, les réveils fréquents surtout chez la personne âgée qui représente une part non négligeable voire la plus grande part des consommateurs de ces médicaments.

Exemples des médicaments qui diminuent la vigilance : certains médicaments comme les antihistaminiques (prométhazine) et les anticholinergiques (scopolamine) par leurs mécanismes d'action vont provoquer une dépression centrale qui va se traduire par une sédation ; les antiépileptiques (dépakine) avec l'effet sédatif surtout en début de traitement tendent à la diminuer progressivement ; quelques antalgiques ou AINS surtout en association avec l'alcool ; les morphiniques, les anxiolytiques (benzodiazépines), les hypnotiques. Exemples de quelques médicaments qui vont agir sur la qualité de notre

sommeil : certains antihypertenseurs, les bêtabloquants peuvent être à l'origine des cauchemars, des crises de somnambulisme ; les antidépresseurs stimulants.

Sans oublier les psychostimulants tels que l'alcool, le tabac, le café et les drogues.

[1][4][8] [10]

1.8. L'évaluation et le diagnostic

L'insomnie non traitée ou mal traitée peut avoir des répercussions néfastes altérant la qualité de vie des insomniaques. De ce fait, il est indispensable de faire un dépistage précoce et de prévenir des conséquences éventuelles.

En absence d'« indicateur biologique » le diagnostic est fondamentalement clinique. Il faut avoir à l'esprit qu'il ne s'agit pas d'une maladie mais d'un syndrome subjectif très difficile à définir. Actuellement aucun test ou examen ne permet un diagnostic de certitude de l'insomnie.

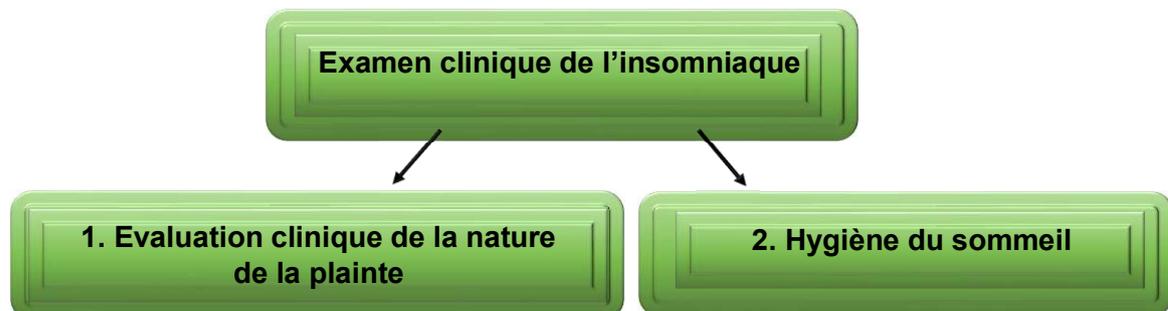
Dans cette démarche, différentes catégories de médecins peuvent être solliciter :

- Le généraliste ou médecin traitant : il est souvent la 1^{ère} personne consultée et fait en général la 1^{ère} prescription des somnifères ;
- Le psychiatre car une grande partie des maladies mentales sont associés à des troubles de sommeil ;
- Le spécialiste du sommeil qui s'intéresse à l'architecture, à l'organisation du sommeil.

Les investigations des différents spécialistes permettront d'identifier 4 cas :

- Ceux qui n'ont pas des perturbations objectives du sommeil et absence des plaintes ;
- Ceux qui ont des perturbations objectives du sommeil et absence des plaintes ;
- Ceux qui n'ont pas des perturbations objectives du sommeil et ont des plaintes ;
- Ceux qui ont des perturbations objectives du sommeil et ont des plaintes. [4]

La démarche-diagnostic



- type, durée, sévérité
- répercussions diurnes : fatigue, tension, irritabilité, altération de l'humeur, trouble de la concentration, de la mémoire, rarement somnolence excessive
- traitements déjà utilisés pour dormir (éventuellement en cours)
- temps passé au lit, temps de sommeil (agenda du sommeil)

- horaires du sommeil
- facteurs de l'environnement

3. Habitude de vie

- mode alimentaire (stimulants, café ...)
- sédentarité, activité physique
- activité professionnelle (travail de nuit)

4. Recherche de signes évocateurs des pathologies

- troubles du rythme circadien
- jambes sans repos, ronflements

5. Recherche des pathologies associées

- troubles respiratoires, cardio-vasculaires
- troubles psychiques (dépression, anxiété...)
 - polysomnographie, questionnaires

[2]

6. Outils à disposition

- agenda du sommeil
- actimétrie

Les différents outils

L'insomnie n'est pas toujours facile à diagnostiquer surtout chez la personne âgée car il faut faire un diagnostic différentiel avec les troubles psychiatriques. Il est parfois difficile d'identifier son origine étiologique. En effet, il s'agit d'un symptôme subjectif, on ne la voit pas et elle est ressentie uniquement par l'insomniaque.

Ainsi différents outils peuvent être utilisés :

○ Les échelles d'évaluation des troubles de sommeil

Elles sont proposées avant tout examen complémentaire. Elles permettent d'apprécier, quantifier, concrétiser l'existence du trouble, mais elles n'excluent pas l'importance de préciser son origine étiologique.

En répondant à quelques questions, elles vont aider le médecin dans sa démarche, elles permettent aussi d'évaluer l'intérêt d'un traitement de l'insomnie.

Ainsi différentes échelles peuvent être utilisées telles que :

- L'échelle d'Epworth : permet d'apprécier les conséquences diurnes ;
- SF36 : permet d'évaluer les conséquences sur la qualité de la vie et la vie de tous les jours ;
- Questionnaire de sommeil de Spiegel
- Auto-questionnaire....

D'autres outils

○ La Polysomnographie (PSG)

Il s'agit d'un « électroencéphalogramme » auxiliaire à la polygraphie ventilatoire qui permet d'enregistrer, au moyen des divers capteurs, plusieurs paramètres physiologiques liés à l'activité cérébrale du patient tels que le rythme cardiaque, l'activité des globes oculaires, les mouvements respiratoires, l'activité des muscles du menton.

On peut dire que cette technique permet de voir à travers des graphiques le déroulement du sommeil.

Selon la HAS « La polysomnographie est indiquée lorsque sont suspectés :

- des troubles du sommeil liés à la respiration ou
- des mouvements périodiques des membres.

La polysomnographie est indiquée lorsque :

- le diagnostic initial est incertain,
- le traitement s'avère inefficace,
- des réveils subits interviennent avec des comportements violents ou nuisibles.

La polysomnographie n'est pas indiquée en routine pour le diagnostic de l'insomnie transitoire ou chronique.

La polysomnographie n'est pas indiquée en routine pour le diagnostic de l'insomnie due à des troubles psychiatriques »

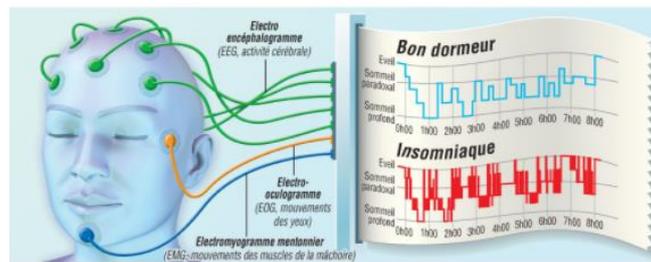


Figure 13 : La PSG

○ La polygraphie ventilatoire (PGV)

Cette technique permet grâce à un appareil positionné sur la poitrine d'enregistrer uniquement les paramètres respiratoires.

Dans la recherche des apnées du sommeil et des hypo-apnées, elle est utilisée en première intention.

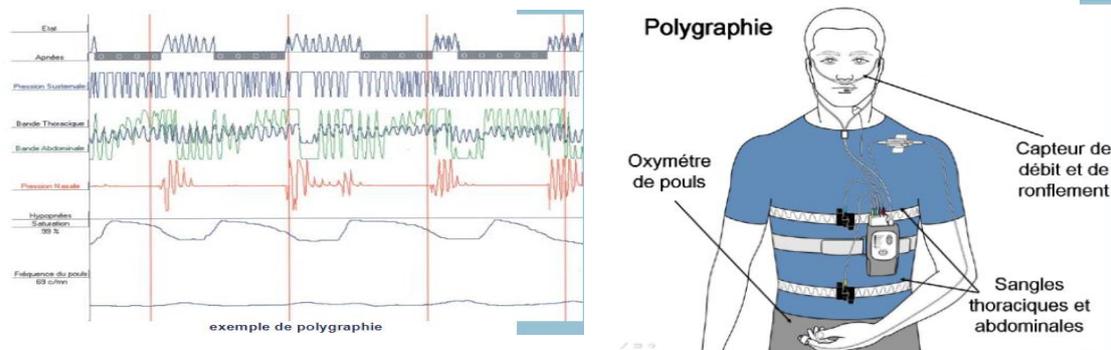


Figure 14 : La polygraphie

○ L'agenda du sommeil

○ Les tests :

- Le Tile = test itératif de la latence d'endormissement : à l'aide des électrodes placés sur le visage et le cuir chevelu, il a pour objectif d'évaluer l'aptitude à s'endormir au cours de la journée et le stade du sommeil.
- TME = test de maintien de l'éveil : l'objectif est d'analyser le comportement du patient éveillé dans les circonstances favorables à l'endormissement. Il mesure la latence d'endormissement et le stade du sommeil.

Toutes les 2 heures, ces tests enregistrent le dynamisme cérébral.

L'ensemble de ces examens et tests ont pour but d'identifier la source étiologique grâce à l'enregistrement de l'activité cérébrale et physiologique. Ils aident à poser un diagnostic et un traitement.

Des examens comme les scanner, les radiographies, les IRM ne sont pas utiles pour le diagnostic de l'insomnie mais sont intéressants dans la recherche d'une étiologie médicale.
[3][4] [12] [13]

1.9. La prise en charge pharmacologique

Avant de prescrire un hypnotique il est indispensable d'identifier les sources étiologiques notamment la consommation de substances capables de perturber le sommeil, il est primordial d'analyser les bénéfices et les risques pour chaque patient.

Un hypnotique ou un somnifère dans le vocabulaire populaire est une substance susceptible d'induire un état de sommeil.

Afin d'améliorer la prise en charge, la Haute Autorité de la Santé (HAS) a mis en place des recommandations de prescriptions à savoir :

- il faut prendre en compte l'état physiologique du patient (grossesse, personne âgée, fonction hépatique) ;
- les interférences médicamenteuses (sans oublier les associations avec les psychotropes) ;
- leur délai et durée d'action ;
- Ils sont prescrits pour des courtes périodes c'est-à-dire de quelques jours à 4 semaines maximum ;
- la dose la plus faible possible doit être utilisée.

L'HAS va encore plus loin et affirme que « *le changement d'un hypnotique pour un autre n'est justifié que si le patient a des effets indésirables en rapport direct avec le produit utilisé...* », « *il est recommandé aux médecins généralistes de réévaluer les prescriptions d'hypnotiques effectuées par un autre prescripteur, notamment chez les patients venant d'effectuer un séjour en institution et revenant à leur domicile, les conditions de sommeil pouvant fortement différer* ».

○ **Les médicaments utilisés**

- La mélatonine : (voir chapitre 3)

- Les antihistaminiques H1 : les médicaments tels que la doxylamine (Donormyl®), la prométhazine (Phenergan®), l'alimémazine (Theraléne®) peuvent être utilisés à condition d'absence de contre-indications à des effets adrénergiques ou anticholinergiques.
- Les antidépresseurs sédatifs : ils ont montré un intérêt dans les insomnies. Ils sont utilisés souvent en monothérapie, ce qui facilite le sevrage et l'observance. Exemples : Laroxyl®, Norset®...
- Les benzodiazépines et ses apparentés : on parle de molécules qui vont agir sur le SNC et qui ont des propriétés anticonvulsives, myorelaxantes, hypnotiques et anxiolytiques.

Les BZD anxiolytiques sont prescrites pour une durée maximum de 12 semaines tandis que les BZD hypnotiques pour 4 semaines maximum. Ces molécules sont des véritables problèmes car leur durée de consommation peut s'étaler sur plusieurs années voire une vingtaine d'années pour certains patients pour un bénéfice à long terme qui reste à évaluer.

Les BZD hypnotiques et leurs apparentés tels que lormetazepam (Noctamide®), temazepam (Normison®), nitrazepam (Mogadon®), loprazolam (Havlane®), estazolam (Nuctalon®), zopiclone (Imovane®), zolpidem (Stilnox®) ont été positionnés en juillet 2014 par la commission de transparence (CT) pour la prise en charge des insomnies sévères. L'HAS est opposée au renouvellement systématique des hypnotiques afin d'éviter leur surconsommation. Ainsi, toute prescription doit faire objet d'une réévaluation de l'état du sujet.

- **Le cas du zolpidem**

A la posologie de 10 mg par jour il est indiqué dans les troubles sévères de sommeil en cas d'insomnie épisodique et passagère pour une durée de quelques jours à 4 semaines maximum, il fait partie de la liste 1 des substances vénéneuses.

En vue de diminuer sa surconsommation, son détournement notable et d'encourager son bon usage, les spécialités contenant le zolpidem, depuis le 10 avril 2017, sont prescrites sur une ordonnance sécurisée.

Une hausse significative du nombre et de la sévérité des cas d'abus et de la pharmacodépendance a été constatée depuis 1993 par les investigations nationales d'addictivovigilance se traduisant par :

- « une utilisation par des patients dans les indications thérapeutiques mais à doses élevées et sur de longues périodes ;
- un mésusage ou abus à la recherche d'un effet autre que thérapeutique, notamment récréatif ;
- une utilisation détournée par les usagers de drogues, avec notamment des cas d'injections ;
- une augmentation depuis plusieurs années du nombre de cas de soumission chimique avec le zolpidem qui est maintenant la molécule la plus impliquée. »

C'est pourquoi l'ANSM a décrété que « les médicaments à base de zolpidem (Edluar®, Stilnox® et génériques) devront être prescrits sur ordonnance sécurisée, en toutes lettres. Cependant, il n'y aura pas d'obligation pour le patient de présenter l'ordonnance au pharmacien dans les 3 jours suivant la date de prescription pour la délivrance de la totalité

de son traitement. De plus, le pharmacien n'aura pas l'obligation d'archiver une copie des ordonnances pendant 3 ans. » [14]

1.9.1. L'impact économique

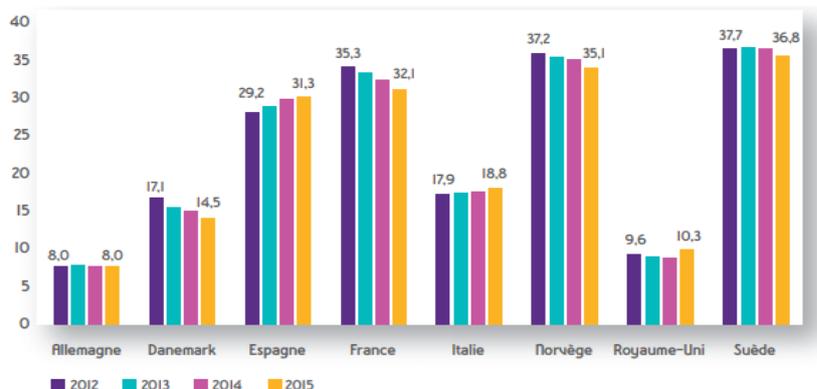


Figure 18 : Evolution des niveaux de consommations des hypnotiques dans huit pays européens, en DDJ / 1000 hab / J

Dans un rapport publié en avril 2017 par l'ANSM, on constate une diminution de la consommation des benzodiazépines mais celle-ci reste encore très élevée en France surtout chez les plus de 65 ans, d'où le rôle très important des professionnels de santé notamment les pharmaciens qui doivent renforcer l'information auprès des patients concernant l'utilisation de ces substances et de proposer des méthodes plus naturelles comme la phytothérapie par exemple.

D'après les données, on estime que 13,4% des français ont consommé au moins une fois les BZD en 2015. La France reste la plus grande consommatrice après l'Espagne avec 46,1 millions de boîtes de somnifères vendues en 2015. La consommation est en baisse de 12,8% par rapport à 2012. Cette diminution est due en partie à des produits naturels qui progressent dans la prise en charge des insomnies car les BZD sont responsables des effets secondaires tels que la somnolence diurne, l'amnésie, les états confusionnels, les convulsions, les troubles de mémoire et de concentration, le risque de chute surtout chez les personnes âgées sans oublier les dépendances physiques et psychiques et le syndrome de sevrage engendré par ces substances. Elles sont responsables d'une augmentation de 60 à 80% du risque d'accidents de la route conformément aux données internationales. Ce risque est 8 fois plus important en cas de consommation simultanée avec l'alcool. On peut dire qu'elles sont inconciliables avec la conduite automobile. Depuis le 13 mars 2017, elles font parties du « niveau 3 » de danger de la route.

Afin de diminuer tous ces risques sans oublier l'impact économique, il est très important en tant que professionnels de santé de proximité de proposer en première intention une bonne hygiène de vie et si nécessaire proposer des méthodes plus naturelles que sont aussi efficaces avec moins d'effets indésirables et qui ont fait preuve d'efficacité comme la phytothérapie qui reste une méthode alternative valable et intéressante surtout chez les personnes âgées, les jeunes enfants et les femmes enceintes. [15]

1.10. Conclusion

D'après la Classification des maladies mentales (DSM-S) et la Classification internationale des troubles de sommeil (ICSD-3), l'insomnie est considérée comme une maladie.

Des nombreuses études réalisées sont unanimes pour dire que la prévalence à l'insomnie est importante en France et dans le monde.

Elle est responsable des séquelles qui peuvent toucher de nombreux domaines aussi bien sociaux, intellectuels, physiques et psychiques. Elle peut participer à la dégradation de la qualité de vie de l'insomniaque, d'où l'importance de connaître les fonctions du sommeil.

Il faut savoir que la durée du sommeil varie en fonction des personnes, de leur mode de vie, de leurs habitudes, de leur besoin. De ce fait, le rythme est propre à chaque personne. On différencie les petits dormeurs avec une durée du sommeil inférieure à 6 heures, des grands dormeurs qui ont besoin de plus de 9 heures ; des personnes du soir et du matin, sans oublier que la durée du sommeil diminue avec l'âge.

Sans vouloir être exhaustif, multiples sont les fonctions du sommeil :

- La souplesse cérébrale : pendant l'état de veille on va interagir avec notre environnement ce que demande de l'énergie et ça fait appel à des grandes synapses et très vite on peut arriver à un état de stress cellulaire et de saturation de notre capacité d'apprentissage ainsi, le sommeil va permettre de restaurer l'équilibre ;
- Assimilation cognitive et émotionnelle : au cours de la journée, différentes informations vont être emmagasinées dans une mémoire à courte terme et, pendant le sommeil, ces mêmes informations acquises la veille sont stockées dans une mémoire à long terme. Un grand nombre de rêves pourraient participer à une adaptation émotionnelle par rapport à des événements difficiles ;
- La fonction restauratrice : elle joue un rôle de nettoyage car elle permet d'exclure les substances toxiques et de substituer celles qui ont été consommées pendant l'état d'éveil ;
- La croissance : le sommeil optimise la croissance des neurones ;
- La préservation de l'énergie : pendant le sommeil, la diminution d'un grand nombre d'activités permet d'atténuer les nécessités énergétiques relatives à l'état d'éveil ;
- Refroidissement du cerveau : il empêche la surchauffe du cerveau ;
- Conversion du glycogène en ATP : au niveau de l'hippocampe (zone de la mémoire) le sommeil permet la transformation du glycogène, principale source de glucose du cerveau, en ATP...

[1]

Malgré tout l'impact de l'insomnie, sa prise en charge pharmacologique reste médiocre car 95% des somnifères sont prescrits par les généralistes pour des insomnies occasionnelles.

Afin de diminuer leur consommation, les autorités de santé ont limité leurs prescriptions à 28 jours. Il ne faut pas oublier que la plupart des insomniaques ont des insomnies chroniques. Les personnes souffrant des troubles simples ne devraient pas se voir prescrire de somnifères.

La thérapie par les herbes et les plantes sous les différentes formes (tisanes, préparations ou extraits) ont montré de l'efficacité dans les troubles de sommeil notamment la valériane qui agit sur le système GABA.

2. Les troubles anxieux

2.1. Définition

Les troubles anxieux sont connus depuis le XIX^e siècle. Le progrès de leur connaissance s'est fait par étapes, tout d'abord d'un point de vue philosophique ensuite psychologique et aujourd'hui, on parle d'un objet sociologique et sociétal. Ils font aujourd'hui partie des véritables problèmes de santé publique.

- La version philosophique de l'angoisse

Depuis le 19^{ème} siècle l'homme se pose des questions existentielles. Nombreux sont les philosophes qui se sont penchés sur ce sujet.

Kierkegaard, philosophe et théologien danois, l'honorable pionnier des philosophies existentielles dans son œuvre « *Le concept d'angoisse* » en 1844 va lier l'angoisse au concept d'innocence et du péché.

D'après lui « *on peut comparer l'angoisse au vertige. On a le vertige quand on plonge le regard dans un abîme. Mais la raison du phénomène n'est pas moins l'œil que l'abîme ; car il suffit de ne pas regarder. L'angoisse est ainsi le vertige de la liberté survenant quand l'esprit veut poser la synthèse et que la liberté, scrutant les profondeurs de sa propre possibilité, saisit le fini pour s'y appuyer. La liberté succombe dans ce vertige.* » « *L'angoisse est la réalité de la liberté parce qu'elle en est possible.* » « *L'angoisse devant le péché qui produit le péché* », c'est-à-dire que l'homme est opposé à lui-même et de cette opposition résulte la liberté de l'esprit d'un côté et de l'autre côté une réalité traduite par cette angoisse.

Ainsi, il prend ce concept dans un registre double c'est-à-dire sur un plan ontologique et simultanément psychologique.

- Angoisse X Anxiété

Il est important de savoir faire la différence être ces deux concepts même si dans le langage courant, ils sont employés indifféremment.

Faisant partie de la même famille émotionnelle à savoir celle de la peur, on peut dire qu'ils ont énormément de similitudes notamment la même racine étymologique, le terme latin « *angere* » c'est à-dire serrer.

Lorsqu'on parle d'angoisse on est plutôt dans un contexte psychologique, quelque chose de profond, excessif, pertinent, perturbant, d'aigue et qui se traduit par une perte de contrôle tandis que l'anxiété est la version physique de l'angoisse, moins perturbante mais plus chronique et parfois difficile à contrôler. L'anxiété reste alliable à la vie de tous les jours, alors que l'angoisse est incompatible avec la vie quotidienne.

Malgré les différences, ces deux termes peuvent être associés : un fond d'anxiété peut être trouvé dans une crise d'angoisse, c'est la « *névrose d'angoisse* » selon Freud et on peut éprouver l'anxiété de faire des nouvelles crises d'angoisse, c'est-à-dire « *la peur d'avoir peur* ».

- Angoisse X Anxiété selon les quelques philosophes, psychanalystes...

D'après Littré (1863), des gênes respiratoires, une énorme tristesse et un effet de crispation dans la région épigastrique définit l'angoisse, alors que l'anxiété est « *une angoisse de l'esprit, état de trouble et d'agitation avec un sentiment de gêne et de resserrement dans la région précordiale.* »

Selon Alain Finkielkraut, « *l'anxiété accompagne la vie de tous les jours alors que l'angoisse nous arrache soudainement à cette vie, et nous arrache à notre inquiétante étrangeté de notre situation nue. L'angoisse expose l'homme à la démesure de l'être, l'anxiété résulte de la volonté démesurée de l'homme.* »

[16]

2.2. La classification et les descriptions des troubles anxieux

D'après le DSM-IV qui est une classification nord-américaine des troubles mentaux, reconnue au niveau international depuis les années 1980, les différents troubles anxieux sont :

- L'état de stress aigu ;
- L'état de stress post-traumatique ;
- Les crises de panique ;
- Les troubles de panique ;
- Les phobies : spécifiques, agoraphobie et sociales ;
- Le trouble anxieux généralisé (TAG)
- Les troubles obsessionnels compulsifs (TOC).

2.2.1. L'état de stress aigu

Il survient à la suite d'un incident aigu, traumatique et certainement violent, par exemple, à la suite d'un accident de la route. De durée variable entre 2 jours à 4 semaines, voire plus, il se caractérise par une anxiété réellement intense, d'une souffrance quasi permanente avec une hyperpnée neurovégétative et d'un « syndrome de reviviscence » sous forme de cauchemar, flash-back, des pensées qui vont rappeler l'évènement.

2.2.2. L'état de stress post-traumatique

Une sensation d'infirmité, de peur, d'effroi liée à des circonstances traumatiques telles que le décès, les blessures graves, des instants au cours desquels leur intégrité physique ou celle de l'autrui a pu être mise en danger, marquent cet état. La période de latence est variable et en général les perturbations durent plus de 4 semaines.

2.2.3. Les crises de panique ou crise d'angoisse aigue

Il s'agit d'une souffrance qui survient de manière brusque pendant laquelle des symptômes comme les douleurs abdominales et thoraciques, les sensations de suffocation, l'augmentation du rythme cardiaque et de la respiration, la peur de mourir, la perte de contrôle, la dépersonnalisation peuvent être trouvés. Cette crise dure de 10 à 30 minutes, mais le patient est marqué par la peur d'une éventuelle récurrence.

2.2.4. Les troubles de panique

C'est la récurrence des crises d'angoisses aiguës qui sont imprévisibles et qui vont provoquer une anxiété anticipatoire « peur d'avoir peur » et un ennui quotidien. Ils peuvent être à l'origine des syndromes dépressifs, des troubles de dépendance à l'alcool, aux BZD, etc.

Ils concernent 2 à 3% de la population avec une prédominance du sexe féminin.

2.2.5. Les phobies

Une peur excessive, profonde des situations ou d'objets sans réel danger définit les phobies.

Tout affrontement imaginaire ou réel avec l'objet ou la situation va occasionner une anxiété intense qui peut aller jusqu'à l'attaque de panique avec fuite ou anéantissement. Cependant l'angoisse est absente dès que la personne se sent protégée.

Trois formes existent :

- Les phobies spécifiques : implique une situation simple ou un seul type d'objet, comme des animaux (araignées), la vue du sang, de l'eau, de l'obscurité, etc.
- L'agoraphobie est une peur intense des lieux ou des situations dont on ne peut pas sortir facilement ou être aidé de façon rapide en cas de malaise ou d'un incident. Elle peut être associée à des troubles de panique. Exemple : se trouver dans un lieu fermé, en hauteur, dans un ascenseur.
- Les phobies sociales : dans la plupart du temps, elles commencent dans l'enfance ou l'adolescence pour ensuite rentrer dans la chronicité, on parle d'une peur intense du jugement négatif ou du regard de l'autrui. Le sujet aura tendance à s'enfuir et éviter les personnes ou les situations redoutées. Il faut les différencier du trac du de la timidité. Exemples : parler, manger ou écrire en public.

2.2.6. Le trouble anxieux généralisé (TAG)

Il renvoie à une inquiétude qui est persistante, quasi permanente, d'au moins 6 mois. Son origine est liée à des différents événements de la vie de tous les jours comme par exemple l'anticipation des problèmes financiers, la peur des accidents ou des maladies pour soi-même ou pour ses proches, sans possibilité de les contrôler. Souvent, il nécessite de la prise des anxiolytiques pour contrôler cette tension qui est à la fois psychique et physique.

2.2.7. Les troubles obsessionnels compulsifs (TOC)

On parle d'actes ou de pensées incontrôlables pour le sujet dont il se sent forcé de réaliser sous forme de rituels (nettoyage, vérifications). La plupart du temps, il est marqué par un sentiment de honte et de culpabilisation liés à ses rituels que lui-même trouvent absurdes. Ces différents rituels perturbent la vie quotidienne et provoquent une souffrance pénible qui nécessite souvent une prise en charge thérapeutique.

[17]

2.3. L'épidémiologie

Les troubles anxieux sont plus fréquents chez les femmes, on estime 1,5 à 2 femmes pour un homme, à l'exception des phobies sociales et des troubles obsessionnels compulsifs où les deux sexes sont presque à égalité. Cette différence peut être expliquée par le fait que les femmes vont plus facilement exprimer un malaise psychique qu'un homme prendra comme un signe de faiblesse. Les femmes sont en général plus sensibles aux émotions.

Ils touchent surtout la tranche d'âge 25-44 ans, c'est-à-dire les jeunes adultes mais on peut également les rencontrer à tous les âges.

On estime que dans la population générale 21% des personnes âgées de 18 à 65 ans révèlent un trouble anxieux un instant donné ou un autre de leur vie. Il s'agit de la prévalence sur une vie entière alors que si l'on considère la prévalence sur un an sur cette même tranche d'âge, seulement 15% révèlent un trouble anxieux au cours de l'année. [18]

2.3.1. La prévalence en France

On estime dans la population générale pour chacun des troubles anxieux, une prévalence sur un an et une prévalence sur une vie entière. Ainsi pour le trouble de panique et l'agoraphobie, elle est de 0,6% et 1,8% ; pour la phobie sociale : 1,7% et 4,7% ; pour les phobies spécifiques : 4,7% et 11,6% ; pour le trouble anxieux généralisé : 2,1% et 6% ; pour le trouble de panique : 1,2% et 3% et pour l'état de stress post traumatique : 2,2% et 3,9%.

En Europe, pour les troubles obsessionnels compulsifs, la prévalence sur un an est de 0,7%.

Les troubles spécifiques et les troubles anxieux généralisés font partie des troubles anxieux les plus courants en France. [18]

2.4. Quelques modèles explicatifs des troubles anxieux

2.4.1. Théories de l'angoisse de Freud

Freud associe les causes de la névrose d'angoisse à des déséquilibres de la vie sexuelle, c'est-à-dire à un manque de décharge de l'excitation sexuelle dans sa théorie de l'angoisse en 1895.

Il différencie un état chronique avec une impuissance de résoudre l'excitation d'origine interne (sexuelle) correspondant à la névrose d'angoisse, et un état transitoire où le psychisme est incapable de supprimer une mission qui provient de l'extérieur (danger) autrement dit l'affect d'angoisse.

En 1905, dans « *Trois essais sur la théorie sexuelle* », chez l'adulte et l'enfant, la libido se convertit en angoisse dès que la pulsion ne peut atteindre une satisfaction, c'est-à-dire de cette conversion naît les troubles névrotiques. L'angoisse est le résultat de la dérivation de l'excitation sexuelle somatique hors du psychisme. Plus concrètement, l'angoisse est combinée à l'excès d'énergie libidinale non éliminée. Ce sentiment inconscient s'exprime dès que l'individu est dans l'attente de quelque chose qu'il ne peut pas nommer.

En 1909, dans le cas marquant du petit Hans, « l'analyse d'un cas de phobie chez un garçon de 5 ans », Freud explique que la phobie des chevaux de l'enfant est due à un conflit avec le complexe d'Œdipe non réglé. L'enfant refoule ses sentiments sexuels à l'égard de sa mère et son désir de mort envers son père. Durant la période du complexe d'Œdipe, le conflit apparaît et entraîne des pulsions opposées, d'un côté l'amour vers le parent du sexe opposé et l'hostilité vers le parent du même sexe.

En 1915, dans « *L'introduction à la psychanalyse* », pour Freud « *le mécanisme de la névrose d'angoisse est à rechercher dans la dérivation de l'excitation sexuelle somatique à distance du psychisme et dans une utilisation anormale de cette excitation qui est la conséquence.* »

Des facteurs provocateurs tels que le surmenage par exemple peuvent s'associer à l'origine sexuelle qui est le facteur spécifique. Il parle de refoulement, à savoir dans l'angoisse, le « Moi » va chercher à s'échapper des exigences de la libido refoulée.

On constate en 1916, une nouvelle évolution de sa théorie où il va distinguer l'angoisse névrotique, pour lui, conséquence du refoulement de la libido qui se transforme en angoisse, de l'angoisse réelle.

Enfin, en 1926, il propose une nouvelle théorie où l'angoisse n'est plus due au refoulement mais sa cause, il parle de « ça » : fantasmes et pulsions refoulées ; le « Surmoi » provenant des prohibitions culturelles, sociales et parentales et le « Moi » chargé d'harmoniser les processus mentaux.

Freud définit un ressenti devant une situation de péril avec un sentiment de déplaisir associé à des manifestations corporelles étant l'angoisse. Il va encore plus loin et distingue l'angoisse automatique étant l'angoisse-signal devant un péril réel de l'environnement, de l'angoisse névrotique qui correspond à l'angoisse-signal devant un péril inconnu, un danger pulsionnel qui ramène à une séparation ou à une perte. [16][19]

2.5. La physiopathologie

Nombreux sont les structures et les neurotransmetteurs (sérotonine 5HT, noradrénaline NA, cholecystokinine CCK, corticolibérine CRH, gaba, neuropeptide Y NPY) impliqués dans les processus anxiolytiques ou anxiogènes.

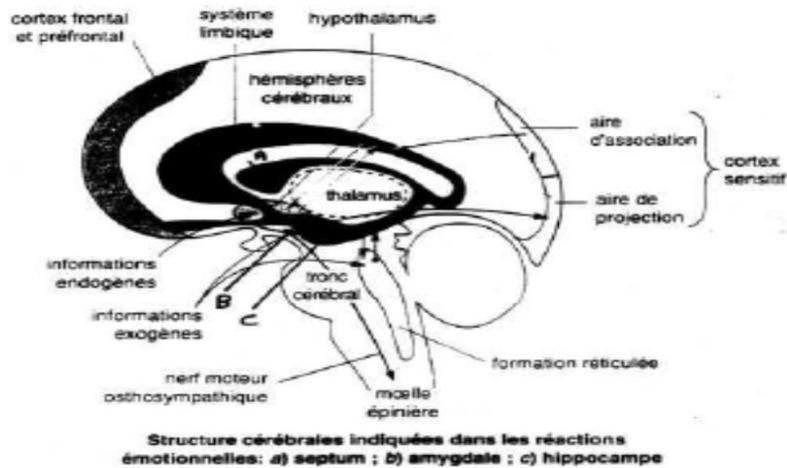


Figure 19 : Structure cérébrales indiquées dans les réactions émotionnelles

En 1992, LeDoux met en place une hypothèse pour expliquer l'origine des troubles anxieux. Selon lui, les amygdales jouent un rôle capital puisqu'elles sont considérées comme le centre des émotions, ce sont les chefs d'orchestre. Localisés à l'intérieur des lobes temporaux ces deux petites formations font partie du système limbique.

Les différentes informations sous forme des signaux sensoriels, endogènes ou exogènes sont recueillies, traitées et reconstituées sous forme d'informations émotionnelles par les amygdales et sont envoyées au cortex préfrontal d'un côté pour la perception et la mémorisation, c'est-à-dire pour un traitement « cognitif ». De cette manière, le cortex préfrontal est impliqué dans la programmation de l'action et la manière dont nous devons agir et de l'autre, l'hypothalamus est chargé d'un traitement « viscéral ».

Les amygdales ont des liaisons avec des multiples structures dans le cerveau (l'hypothalamus, cortex préfrontal, cortex sensoriel, tronc cérébral, l'hippocampe).

L'hippocampe est impliqué dans la mémoire plutôt explicite, autrement dit celle qui est formulée, et qui va permettre l'apprentissage du danger. Etant très sensible aux expériences, il mémorise les situations, les lieux et les objets, quant aux amygdales, elles sont plutôt concernées dans la mémoire implicite qui enregistre les souvenirs inconscients.

L'hippocampe et l'amygdale étant hyper connectés agissent de façon concomitante dans la mémorisation et dans la reconstitution des émotions.

Par suite, un souvenir emmagasiné par l'hippocampe peut engendrer une émotion par les amygdales et de cette émotion naîtra des réactions à travers de l'amygdale qui les achemine par connexions nerveuses à l'hypothalamus (pour engendrer une réponse endocrinienne : cortisol, endorphines...), aux différents noyaux du SNA et au tronc cérébral.

Pour LeDoux il existe deux voies de traitement d'information dans le « circuit de la peur » : une courte (traitement sensoriel → thalamus → amygdale → réponse) et une longue (traitement sensoriel → thalamus → cortex cérébral → hippocampe / amygdale → réponse). De ce fait, l'activité de l'amygdale sur ces différentes structures peut être assurée ou bloquée par le cortex.

Ainsi, les troubles anxieux sont dus à des dérèglements de ces différentes structures.

Pendant longtemps l'hyperactivité du système sympathique était considérée comme la théorie de base des troubles anxieux mais en 2002, Thayer et Lane proposent une nouvelle théorie selon laquelle les troubles anxieux sont plutôt sous la dépendance du système parasympathique « *à travers d'une perturbation de phénomène de flexibilité physiologique* ». [16] [20]

2.6. Les principaux acteurs de déclenchements des troubles anxieux

Des multiples facteurs héréditaires, environnementaux, biologiques peuvent être à l'origine des troubles anxieux :

- Le dérèglement chimique : nombreux neurotransmetteurs sont impliqués dans l'apparition de ces troubles. De ce fait, un déséquilibre d'un ou plusieurs neurotransmetteurs peuvent être à l'origine de ces troubles.
- L'instinct de survie : longtemps l'être humain a été confronté à son environnement, ce qui lui a permis de développer des bons réflexes de survie en cas de danger. Cette anxiété a donc permis à l'homme d'« anticiper » les dangers et également la survie de notre espèce. Cependant, quelques individus dits prédisposés qui n'ont pas forcément vécus des expériences traumatiques continuent à déclencher des réactions démesurées malgré le fait que l'on soit dans une société dite « sécurisée ».
- Vulnérabilité génétique : la génétique forme un terrain propice au développement des maladies plutôt qu'une cause. On parle de prédisposition ou de vulnérabilité génétique car certains gènes sont sensibles aux troubles anxieux et peuvent être transmis d'une génération à l'autre.

Chez l'enfant, on peut trouver des traces de la personnalité anxieuse de ses parents.

L'existence d'un trouble anxieux chez la mère ou le père expose l'enfant à un risque de 4 à 6 fois plus élevé d'en développer un. Cela a été démontré par une étude américaine en 2001.

- Problèmes familiaux : un stress provoqué par l'agression physique ou verbale, par la séparation des parents par exemple, peut devenir chronique et être à l'origine d'un trouble anxieux.

Des études montrent que les enfants qui sont confrontés aux comportements anxieux, à des réactions négatives, ont un risque plus élevé de développer les mêmes réactions ou comportements.

- Contexte socioprofessionnel : En 2007, l'InVS a publié un rapport sur l'incidence des troubles psychiques et leurs impacts sur l'activité professionnelle en France. Les résultats montrent que la prévalence des troubles anxieux est supérieure chez les femmes (34%) ou les hommes (17%) en recherche d'un emploi, que chez les femmes (25%) ou les hommes (11%) en activité.

- Le mode de vie : en milieu urbain, la prévalence est plus élevée qu'en milieu rural ; le fait d'avoir très peu de liens sociaux et familiaux augmente le risque.

Les troubles anxieux sont aussi plus fréquents chez les divorcés ou séparés que chez les personnes en couple au célibataire.

- Le stress : il faut savoir différencier le « bon stress » qui est ponctuel, qui nous stimule et nous encourage à donner le meilleur de nous-même du mauvais qui crée des tensions et constitue un facteur de risque des troubles anxieux.
- Autres facteurs :
 - La surprotection des parents : peut avoir un rôle dans l'apparition des troubles anxieux ainsi qu'un manque d'attention.
 - Les évènements de vie négatifs : tels que les traumatismes, les accidents, la perte d'un être cher augmentent le risque.

L'origine est multifactorielle. Tous ces facteurs jouent un rôle prédisposant et précipitant plus ou moins l'apparition d'un trouble anxieux. [21]

2.7. Les retentissements et les conséquences

2.7.1. La vie sociale et la qualité de vie

Ces troubles vont sérieusement affecter la vie sociale et la qualité de vie des patients, particulièrement pour la phobie sociale et pour le trouble de panique sans oublier qu'il existe une comorbidité non négligeable avec la dépression.

L'étude de Olatunji *et al.* en 2007 révèle que la qualité de vie est dégradée pour la totalité des troubles anxieux avec une diminution des loisirs, des occupations, des perturbations dans la vie familiale et relationnelle avec une mauvaise perception de la santé.

Pour les enfants, ils peuvent amener à des échecs scolaires, des stress et à des déstabilisations des relations familiales.

Dans l'agoraphobie et le trouble de panique, les plaintes sont plutôt physiques. Les activités de la maison peuvent être maintenues. Les activités extérieures sont fortement impactées. Dans le cas des TOC, les activités quotidiennes de la vie à la maison ou à l'extérieur sont dégradées. Les relations sociales sont très compliquées pour les phobies sociales et peuvent influencer le travail, la formation, les études.

2.7.2. Le travail

Nombreuses sont les études qui montrent l'impact de ces troubles sur la capacité de travail, sur les performances professionnelles et intellectuelles qui sont fortement affaiblies ; Dans la majorité des cas, elles nécessitent une aide, voire un accompagnement.

2.8. L'évaluation et le diagnostic

C'est lors de l'enfance, l'adolescence et le début de l'âge adulte que la majorité des troubles anxieux apparaissent d'où l'importance de poser un bon diagnostic. Cette étape va être fondamentale pour la prise en charge.

2.8.1. Le diagnostic

Les troubles anxieux sont très difficiles à diagnostiquer car la plupart des symptômes reste subjectifs et les patients évoquent le plus souvent les plaintes physiques. De surcroît, ils peuvent présenter des symptômes communs, ce que rend leurs diagnostics encore plus délicats. Il existe des traitements propres à chaque trouble, d'où l'importance de choisir une démarche adéquate.

D'après Pelissolo (2002), « l'anxiété fait partie du registre émotionnel normal de l'être humain, et son caractère éventuellement pathologique doit être évalué à partir de critères diagnostiqués aussi précis que possible.

Il existe en effet de véritables « maladies de l'anxiété », qui sont surtout caractérisées par la persistance dans le temps de leurs manifestations et par leurs retentissements dans la vie du sujet (souffrance subjective, handicap social ou professionnel par exemple). Il s'agit d'états différents des états dépressifs, même si leur coexistence est possible chez certains patients ».

2.8.2. Les déclics pour consulter

Nombreux sont les facteurs qui peuvent être à l'origine d'une consultation, tels que :

- Les retentissements sur la vie : une diminution de la qualité de vie et des impacts sur les tâches quotidiennes peuvent conduire la personne à consulter dans le but de comprendre ce qui lui arrive ;
- Signes physiques : l'existence des symptômes physiques peuvent amener à des consultations et le médecin doit être capable de repérer la présence ou non d'un éventuel trouble ;
- Les allers aux urgences : en présence des différentes manifestations qui miment une crise aiguë neurologique, cardiaque ou pulmonaire, les anxieux multiplient leurs passages aux urgences pour se rassurer ;
- L'entourage : les proches jouent un rôle extrêmement important car le plus souvent, ce sont eux qui détectent les premiers signaux d'alarme qui peuvent amener la personne à consulter ;
- Le patient lui-même : à la suite d'un déclic par exemple un article, un film, il prend conscience de son état et peut l'amener à pousser la porte d'un cabinet médical.

2.8.3. Qui pose le diagnostic ?

Des manifestations telles que :

- Les signes cardiorespiratoires : douleurs thoraciques, palpitations, impression de souffle coupé ;
- Les signes globaux : insomnie, fatigue, douleurs ;
- Les signes urinaires et digestives : maux d'estomac, mictions impérieuses, troubles de transit ;
- Les signes neurovégétatifs : pâleurs, rougeurs, nausées, vomissements, chair de poule ;
- Les signes neurosensoriels : céphalées, vertiges ; tremblements, fourmillements, tensions musculaires,

font partie des symptômes très fréquents que l'on retrouve dans les consultations auprès des médecins généralistes.

Un interrogatoire bien approfondi et bien structuré est indispensable pour écarter toute cause organique (cardiaque, pulmonaire, digestive, endocrinienne...) et différencier les manifestations aiguës, de celles plus chroniques.

En l'absence d'examen biologique permettant de diagnostiquer ces troubles et en fonction des symptômes présents, le praticien peut être amené à prescrire différents examens comme des bilans sanguins, des radiographies, des électrocardiogrammes, ou gastroscopie. Ainsi, diverses catégories de professionnels de santé peuvent être sollicitées.

2.8.4. Les différents outils

Différents outils existent pour aider le praticien dans sa démarche diagnostic.

On peut citer les outils suivants :

- Mini international neuropsychiatric interview (MINI) : élaboré par Lecrubier, Sheehan, Weilher *et al.* en 1997, il s'agit d'un formulaire avec des questions assez courtes et claires et des réponses par oui ou par non qui vont permettre de déceler la présence ou l'absence des troubles psychiatriques en 15 à 30 minutes environ ;
- Questionnaires et échelles d'évaluation : ces différentes échelles vont permettre de mesurer et suivre l'évolution des symptômes. Exemple :
 - Echelle HAD (hospital anxiety and depression scale, Zigmond et Shaith, 1983) : par sa simplicité, elle permet de dépister les patients à risque de troubles anxieux et dépressifs mais, à elle seule, ne permet pas de poser le diagnostic.
- Critères diagnostics des troubles anxieux selon le DSM-IV-TR (Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux).

[16]

On peut dire que le diagnostic des troubles anxieux s'inscrit dans une démarche structurée et bien définie pendant laquelle différents outils vont être utilisés par le praticien. L'analyse des différents symptômes est indispensable dans la prise en charge thérapeutique car ces troubles ne sont pas toujours purs, c'est-à-dire qu'ils peuvent être associés entre eux, ce qui rend le diagnostic encore plus compliqué.

2.9. La prise en charge pharmacologique

- **Un bref résumé**

« Les tranquillisants ou anxiolytiques sont des médicaments provoquant une action sédatrice sur la tension émotionnelle et sur l'anxiété » d'après Jean Delay.

Les barbituriques ont longtemps été utilisés en tant qu'anxiolytiques et hypnotiques. A partir des années 1960, on voit apparaître les premiers anxiolytiques, dont les BZD notamment le chlordiazépoxide (Librium[®], non commercialisé depuis le 19/01/1995), qui vont progressivement remplacer les barbituriques.

L'efficacité des antidépresseurs imipraminiques dans la prévention des attaques de panique a été démontré en 1960 par le psychiatre D. Klein, ce qui a permis en 1990 l'utilisation des antidépresseurs dans les troubles anxieux.

En premier lieu, ce sont les antidépresseurs tricycliques qui ont démontré une efficacité supérieure aux BZD dans le traitement des TOC puis dans les troubles de panique.

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) gagnent leur place en 1987 dans les TOC et dans la prévention des attaques de panique de par leur efficacité comparable aux antidépresseurs tricycliques mais avec de moindres effets indésirables et une absence de toxicité au niveau cardiaque.

C'est à la fin des années 1990, que l'on peut conclure que pour le traitement de l'anxiété généralisée sur des longues périodes, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et de la noradrénaline (ISRSNA) ont une efficacité supérieure aux BD et se montrent plus efficaces dans les aspects somatiques, tels que la tension musculaire, les insomnies, les plaintes somatiques digestives ; les antidépresseurs agissant plus sur les symptômes psychiques centraux de l'anxiété généralisée. [16]

2.9.1. Les médicaments et l'anxiété

Nombreuses sont les classes des médicaments utilisées dans le traitement des troubles anxieux. Les antidépresseurs, englobant les IRS et IRSNA, les antidépresseurs tricycliques, les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), les anxiolytiques benzodiazépiniques, d'autres médicaments comme la pregabaline ou la busperidone, sont des médicaments dont l'innocuité a été prouvée lorsque ceux-ci sont utilisés de manière correcte.

2.9.2. Les antidépresseurs dans l'anxiété

Depuis l'apparition des ISRS, les IMAO et les antidépresseurs tricycliques ont rarement été utilisés car leur efficacité et leur tolérance sont moindres. Cependant, ils sont utilisés lorsque les patients ne répondent à aucun autre traitement, donc jamais en première intention.

Les ISRS comme la paroxétine (Deroxat[®], Divarius[®]), l'escitalopram (Seroplex[®]), le citalopram (Seropram[®]), la fluoxétine (Prozac[®]), la fluvoxamine (Floxyfrol[®]) et la sertraline (Zoloft[®]) et les IRSNA tels que la duloxétine (Cymbalta[®]) et la venlafaxine (Effexor[®]) se trouvent en première ligne dans la prise en charge pharmacologique des troubles anxieux (à l'exclusion de la phobie spécifique) de par leur innocuité et leur bonne tolérance. Il faut compter entre 2 à 4 semaines pour commencer à ressentir les effets bénéfiques, et dans certains cas une durée d'au moins 6 mois s'impose pour avoir une guérison durable. L'arrêt se fait de manière progressive afin d'éviter les effets secondaires liés à cet arrêt.

2.9.3. Les anxiolytiques et l'anxiété

2.9.3.1. Les benzodiazépines

Cette classe thérapeutique existe depuis longtemps avec un large spectre d'efficacité. Il s'agit des médicaments qui accroissent la capacité de relaxation et ainsi diminuent les manifestations physiques de l'anxiété, avec une durée d'action rapide. Ils sont

utilisés en première intention dans l'anxiété prévisible, mais pas en traitement de fond. La prescription doit se faire à la dose efficace la plus faible possible et sur la durée la plus courte (prescription limitée à 12 semaines) en raison de risque de dépendance et d'abus et l'arrêt doit être progressif afin d'éviter le syndrome du sevrage.

Exemples : Alprazolam (Xanax®), bromazépam (Lexomil®), lorazépam (Témesta®), oxazépam (Séresta®), diazépam (Valium®), prazépam (Lysanxia®), clorazépate (Tranxène®), clobazam (Urbanyl®), clotiazépam (Vératran®), loflazépate d'éthyle (Victan®), nordazépam (Nordaz®).

2.9.3.2. Les autres anxiolytiques

- Buspirone (Buspar®) : il s'agit de l'anxiolytique le plus efficace sur les symptômes psychiques et sur les symptômes physiques de l'anxiété. Il entraîne moins de dépendance, moins d'effet sédatif et moins d'effets paradoxaux que les BZD. Il faut tout de même compter 2 à 3 semaines pour commencer à ressentir les effets bénéfiques ;
- Hydroxyzine (Atarax®) : à cause de son effet sédatif, il est utilisé dans les troubles anxieux mineurs. Il s'agit d'un anxiolytique antihistaminique. La durée de prescription est limitée à 12 semaines ;
- Etifoxine (Stresan®) : utilisé pour atténuer les manifestations psychosomatiques de l'anxiété.

2.9.4. Autres médicaments

- Prégabaline (Lyrica®) : c'est un antiépileptique uniquement prescrit dans l'anxiété généralisée ;
- Certains neuroleptiques comme la cyamémazine (Tercian®), sulpride (Dogmatil®).

[22] [23]

2.9.5. La consommation des BZD en France

Avec 117 millions des boîtes des BZD vendues en 2015, la France reste le deuxième consommateur européen.

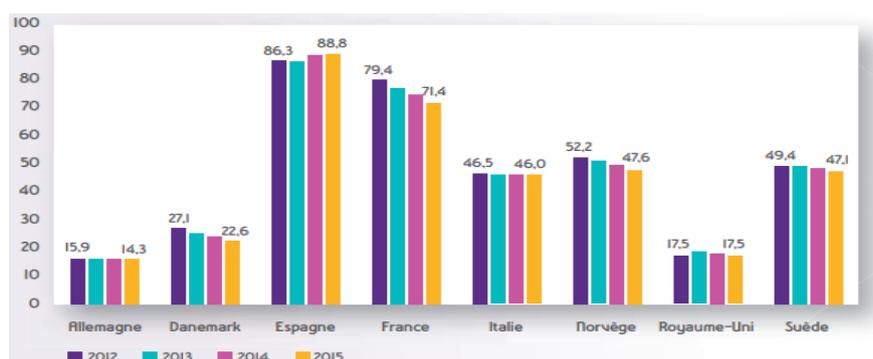


Figure 20 : Le niveau de consommation des BZD dans les huit pays européens, en DDJ / 1000 habitants / j entre 2012 et 2015

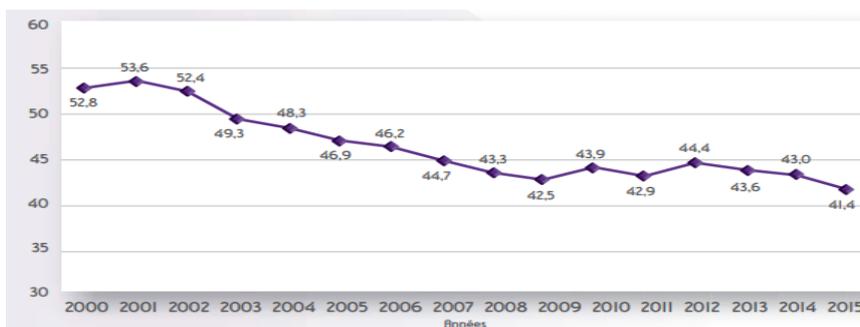


Figure 21 : La consommation de BZD anxiolytiques de 2000 à 2015 (DDJ / hab /J)

Depuis 2000, la consommation des BZD anxiolytiques a bien diminué. Cette diminution s'est interrompue en 2010, puis la baisse a repris en 2012, avec une nette diminution en 2015.

5,7% correspond à la diminution du nombre de consommateurs des BZD entre 2012 et 2015. Pour les BZD anxiolytiques, la baisse est de 3,8%.

L'âge moyen des consommateurs est de 57 ans et parmi les consommateurs, 65% sont des femmes. 38,3% des femmes de 80 ans et plus consomment les BZD ; on note donc que la consommation augmente avec l'âge.

Alprazolam reste la BZD la plus utilisée chez les moins de 65 ans. [24]

2.10. Conclusion

Parmi les troubles psychiatriques, les troubles anxieux sont les plus fréquents. Identifiés depuis le XIX^e siècle, ils sont reconnus comme des problèmes majeurs de santé publique.

L'anxiété liée au stress est en croissance permanente ; cette augmentation est en lien avec l'organisation actuelle de notre société qui engendre énormément de stress et perturbe le bien-être et l'équilibre psychologique.

Il faut savoir faire la différence entre l'anxiété normale ou physiologique et l'anxiété pathologique même si elles empruntent les mêmes circuits cérébraux.

L'anxiété physiologique fait partie du registre émotionnel normal de l'être humain, elle permet de déceler le danger et préparer les comportements de défense, elle est nécessaire à la survie. Lorsqu'elle devient pénible, excessive, on entre dans un contexte pathologique. Elle est due à une réponse disproportionnée et va s'opposer à l'adaptation face à l'environnement. Au niveau neurobiologique, ce dérèglement peut être expliqué par le système d'alarme trop sensible et un excès de réaction automatique.

La recherche s'inscrit dans une démarche qui doit être bien structurée. Ce n'est pas toujours facile, car souvent ces troubles sont associés entre eux ou avec d'autres pathologies. On peut dire que des obstacles tels qu'un entourage trop conciliant, la sous-estimation du problème par ex : « *c'est normal que je me ronge les sangs tant que mon mari ne m'a pas appelée pour me dire qu'il était bien arrivé...* » peuvent freiner la consultation et retarder le diagnostic.

La prise en charge concerne les différents professionnels de santé, notamment le pharmacien qui joue un rôle important dans la phase d'information, conseil, suivi et soutien psychologique.

Les anxiolytiques et les antidépresseurs sont deux types de médicaments qui ont montré l'efficacité car ils vont calmer l'hyperactivité en modifiant la disponibilité des certains neurotransmetteurs.

Les antidépresseurs sont principalement indiqués dans les troubles de panique, les phobies et le TOC et depuis peu, dans les troubles anxieux généralisés. Il faut compter 2 à 3 semaines pour avoir les effets bénéfiques et la durée de traitement d'au moins 6 mois semble nécessaire car ces troubles évoluent de façon chronique. Les rechutes sont fréquentes. Il faut savoir proposer d'autres alternatives.

Les anxiolytiques sont indiqués dans l'anxiété aiguë symptomatique, prévisible. La durée de la prescription est limitée à 12 semaines due aux risques d'abus et de dépendance.

Il est primordial de respecter les modalités de prise préconisée par le médecin est la posologie. Le but est d'identifier la dose efficace minimale et limiter les effets indésirables (exemples : les effets paradoxaux avec les BZD ; la toxicité cardiaque avec l'hydroxyzine ; la toxicité hépatique avec la duloxetine) et l'accoutumance.

Dans certains cas, la prise des médicaments s'avère nécessaire, mais les plantes pourraient-elles nous aider à consommer un minimum de médicaments ? Et si on faisait confiance aux pouvoirs de la nature ?

3. Les troubles de l'humeur

Les troubles de l'humeur en particulier la dépression font partie des troubles psychiatriques les plus fréquents selon la nosographie psychiatrique.

En 2001, l'OMS a reconnu la dépression comme la première cause d'incapacité devant les maladies cardiovasculaires. Il s'agit d'un véritable problème de santé publique.

La dépression est considérée par un grand nombre de patients comme un « échec de la volonté » ou comme une « fausse maladie », ce qui freine le dépistage et la prise en charge.

3.1. Définition

3.1.1. De l'humeur

« L'humeur est cette disposition affective fondamentale, riche de toutes les instances émotionnelle et instinctives, qui donne à chacun de nos états d'âme une tonalité agréable ou désagréable, oscillant entre les deux pôles extrêmes du plaisir et de la douleur », d'après Jean Delay.

On parle aussi de thymie dans le langage populaire.

Il s'agit d'un état actif, dynamique où les changements sont principalement physiologiques. Les échecs, les désappointements, la solitude, les pertes font partie de l'humeur triste et les succès, les conquêtes, les bonnes nouvelles de l'humeur heureux, il s'agit des variations interindividuelles, ce qui est éprouvé antérieurement par l'individu. Le fait d'avoir une tristesse intense ou une joie immense n'est pas forcément pathologique, il oscille avec plus ou moins d'intensité.

3.1.2. Des troubles de l'humeur

Puisque l'humeur est un état réactif, dynamique, sa fixation dans un état excessif va permettre de définir les troubles de l'humeur.

Jean Delay a décrit deux extrémités : l'humeur euphorique qui se rapporte aux états maniaques d'un côté, et la dépression, de l'autre, qui représente l'humeur douloureuse, triste.

Une troisième extrémité citée par certains auteurs : l'extrême neutralité représentée par un état majeur d'insensibilisation affective se rajoute à la définition des troubles de l'humeur.

La physiopathologie peut être expliquée par un changement nocif de l'humeur.

La cassure avec l'état antérieur va définir ces troubles qui peuvent être aigus ou chroniques. Ce changement dépend des multiples paramètres tels que les conduites instinctuelles (sommeil, libido.), la psychomotricité, le contenu des pensées, l'état de forme. [25]

3.2. La classification des troubles de l'humeur

D'après la DSM-V les troubles de l'humeur englobent les épisodes dépressifs, les troubles dépressifs unipolaires, les états maniaques et les troubles bipolaires.

3.2.1. L'accès dépressif

Il est marqué par 4 principaux symptômes :

- Une cassure avec l'antérieur que va être à l'origine des modifications dépressives de l'humeur et cognitives négatives.

Les 3 entités de l'humeur sont :

- la tristesse : exagérée, disproportionnée, quasi-permanente ou permanente et +/- démonstrative ;
- l'irritabilité : elle peut être cachée, dissimulée, exprimée, avec des accès de colère ;
- l'anxiété : marquée par des inquiétudes constantes, +/- des crises d'angoisse, fondamentale et non justifiée.

On trouve des pensées négatives par rapport au sujet lui-même (manque de confiance et estime de soi), en lien avec son futur (pessimisme) et en lien avec son environnement (sentiment d'abandon, isolement...).

- Un ralentissement psychomoteur de l'ensemble des mouvements ; une asthénie extrême ; une absence des mouvements spontanés et de la mimique ; des troubles de concentration et mémoire ; émoussement et indifférence affectifs ; absence de motivation ; sentiment d'impuissance. On est dans un contexte d'abattement psychique et physique extrême ;
- Un nombre suffisant des symptômes somatiques tels que les troubles du sommeil (insomnies, hypersomnie ...), les troubles alimentaires (anorexie avec perte de poids), les troubles sexuels (diminution de la libido) ;
- Désir de mort et pensées noires nécessitent une évaluation régulière car risque de passage à l'acte. La mort est vue comme la dernière solution et les pensées suicidaires comme un appel à l'aide.

En fonction de la symptomatologie, on parle de dépression mélancolique, hostile, atypique, masquée, habituelle.

3.2.1.1. La classification des dépressions

Historiquement, on parle de dépressions endogènes c'est-à-dire autonomes ou encore psychotiques et des dépressions exogènes, réactionnelles ou névrotiques. Aujourd'hui, on les classe comme suit :

- Episode dépressif majeur (au moins 15 jours) : il s'agit d'une forme « essentielle » de la dépression. Elle n'est pas forcément sévère. Il s'agit plutôt d'un contexte « caractérisé » d'où l'expression « essentielle ». Elle peut être légère, moyenne, sévère sans caractéristiques psychotiques et sévère avec des caractéristiques psychotiques. C'est-à-dire de légère à la mélancolie délirante.

On entre dans un panorama extrêmement variable selon l'âge et l'individu lui-même.

- Dysthymie : il s'agit d'une dépression chronique (supérieure à 2 ans) plus discrète et moins aigue, c'est-à-dire d'intensité plus faible que l'épisode dépressif majeur. Les femmes sont majoritairement concernées et ces affections sont à l'origine d'une consommation médicale excessif.
- Dépression récurrentes brève : on parle d'un trouble dépressif majeur de 1 à 3 jours avec une récurrence d'une à deux fois par mois, quasiment tous les mois, pour une durée allant de 5 à 6 semaines à l'année.
- Episode mixte : association des symptômes thymiques du registre dépressif et du registre maniaque.

- Autres troubles dépressifs :
- Dépression saisonnière ;
- Les troubles de l'humeur induits par une substance : alcoolisme, toxicomanie ;
- Les troubles dépressifs non spécifiés ;
- Les troubles de l'humeur dus à une affection médicale générale : il s'agit des dépressions secondaires comme la dépression iatrogène (beta bloquants) ou la dépression organique (hypothyroïdie)... ;
- Trouble de personnalité : représente 50% des patients traités pour la dépression ;
- Psychose chronique...

3.2.2. L'accès maniaco-dépressif

3.2.2.1. Le syndrome maniaco-dépressif

On est dans un tableau complètement inverse du syndrome dépressif avec une excitation marquée par :

- Des perturbations somatiques telles que les troubles sexuels (hyperexcitation sexuelle), les troubles alimentaires (consommation excessive d'eau et d'alcool), les troubles de sommeil (insomnie sans fatigue), sensation de chaleur, sudation, perte de poids, aménorrhée ;
- Des altérations cognitives et exacerbation de l'humeur, autrement dit un sentiment d'être au meilleur de sa forme avec une surestimation de soi-même, de vivre intensément, une euphorie et un optimisme disproportionné, hyperactivité, avec des brefs passages d'accès anxiété ou de tristesse, exaltation de la mémoire, des troubles du cours de la pensée ;
- Des accélérations psychomotrices telles que l'hyperactivité motrice, l'hypermimie joyeuse (rires, gestes agressifs...), le sentiment d'énergie inexhaustible...

Les formes cliniques telles que :

- Les accès hypomaniaques : ce sont des accès maniaques mineurs, compatibles avec la vie de tous les jours ;
- Les manies délirantes : 50% des manies ;
- Les manies furieuses : aiguës, agressives ;
- Les manies atypiques : au cours d'une schizophrénie ;
- Les états mixtes : font partie de la forme clinique du syndrome maniaco-dépressif.

3.2.2.2. La classification

- Trouble bipolaire de type 1 ou épisode mixte : présence d'au moins 1 accès maniaque ;
- Trouble bipolaire de type 2 : alternances des états dépressifs et hypomaniaques ;
- Trouble bipolaire de type 3, il s'agit de la dépression récurrente :
 - Avec cyclothymie = instabilité persistante de l'humeur ou les symptômes dépressifs et hypomaniaques coexistent ou alternent ;
- Accès maniaques symptomatiques :
 - D'une prise médicamenteuse ou toxique ;

- D'une pathologie cérébrale organique ;
 - D'une pathologie cancéreuse ou endocrinienne.
- à part les troubles schizo-affectives. [26]

3.3. L'épidémiologie des troubles de l'humeur

Comme nous l'avons vu précédemment, deux grandes catégories caractérisent les troubles de l'humeur ; d'une part, les troubles bipolaires et d'autre part, les troubles dépressifs.

Dans plus de 50% des décès par suicide, leur omniprésence est établie.

La prévalence sur une vie entière des troubles bipolaires anciennement appelés psychose-maniaco-dépressive a été estimée à 1,0% en Allemagne et 1,6% aux Etats-Unis.

Le taux de 0,7% correspond à la prévalence médiane au cours des 12 derniers mois selon une revue de la littérature qui comporte 11 études d'une population générale dans différents pays de l'Europe.

Malheureusement, en France, aucune étude dans la population globale n'a permis d'évaluer sa prévalence.

A la différence des troubles bipolaires, les troubles dépressifs ont fait l'objet d'enquêtes en population générale française. Lorsque l'on confronte les baromètres de santé de 2005 à 2010 pour la tranche d'âge 15-75 ans, on observe une stabilité de la prévalence dans les épisodes dépressifs à 7,8% dans les 12 derniers mois.

3.3.1. L'épidémiologie sur la prise en charge des troubles de l'humeur

« *Epidémiologie sur la prise en charge des troubles de l'humeur dans les établissements ayant une activité autorisée en psychiatrie entre 2010 et 2014 en France métropolitaine* ». Il s'agit d'une étude publiée en janvier 2017 dont le but est de décrire la prise en charge des troubles de l'humeur à partir de la base nationale de recueil d'informations en psychiatrie.

Cette étude prend en compte les personnes prises en charges en ambulatoire ou hospitalisées dans ces établissements dont le diagnostic principal ou associé d'un trouble dépressif ou bipolaire a été établi.

446 867 et 1 684 663 correspond au nombre de patients pris en charge entre 2010 et 2014 respectivement, pour les troubles bipolaires, et les troubles dépressifs.

On constate en 2014 que le taux de prise en charge pour les troubles dépressifs était plus élevé chez les femmes (698,3 vs 421,5 chez les hommes) avec au total 564,8 pour 100 000 personnes ; on note par ailleurs, peu d'évolutions pendant la période étudiée.

En 2014, pour les troubles bipolaires, le taux était de 157,1 pour 100 000 personnes (190,3 chez les femmes et 120,8 chez les hommes). On constate une augmentation annuelle de 3,4% chez les femmes et 2,6% chez les hommes entre 2010 et 2014.

Le taux est plus important chez les deux sexes dont la tranche d'âge se situe entre 50 à 54 ans. Si l'on observe les spécificités régionales, les troubles dépressifs sont 20% supérieurs à la moyenne nationale en Bourgogne-Franche-Comté et en Bretagne et la même différence est observée pour les troubles bipolaires dans le sud-ouest.

Cette étude met en avant l'importance de mettre en place des stratégies de prévention, de dépistage, de prise en charge et de surveillance car il s'agit d'un véritable problème de santé publique.

[27]

3.4. La physiopathologie

3.4.1. Les facteurs étiopathogéniques

Nombreux sont les modèles explicatifs de troubles de l'humeur et sans vouloir être exhaustif, voici quelques modèles.

3.4.1.1. Les facteurs biologiques

Depuis le XX^{ème} siècle, divers travaux et modèles ont été proposés pour expliquer les origines de tels troubles.

3.4.1.1.1. La vulnérabilité génétique

La vulnérabilité génétique est ce qui rend l'organisme vulnérable vis à vis d'un problème de santé, en fonction de sa configuration génétique. On parle alors de prédisposition génétique.

La concentration familiale de la psychose maniaco-dépressive observée par Kraepelin (psychiatre allemand, 1856-1926) en 1886 a permis le développement de diverses études qui viennent confirmer l'existence d'une composante génétique dans les troubles de l'humeur.

Il a été observé que les apparentés des sujets souffrant de psychose bipolaire ont un risque de développer une psychose, supérieur à la population générale : ce risque est de 20% pour les germains au 1^{er} degré d'un sujet bipolaire et 10% pour les germains au 1^{er} degré d'un sujet unipolaire.

Les études réalisées chez les jumeaux montrent que la concordance est plus fréquente chez les jumeaux monozygotes que chez les dizygotes pour les troubles bipolaires. Celle-ci reste constante mais elle diminue pour les troubles unipolaires, pour les épisodes dépressifs majeurs et isolés, pour les dysthymies et pour les troubles mineurs de l'humeur.

L'origine génétique stricte est exclue, ce qui laisse la place à d'autres facteurs tels que les facteurs environnementaux car pour les jumeaux monozygotes, la concordance est inférieure à 100%.

La corrélation de certains marqueurs génétiques avec les troubles bipolaires a été mise en évidence par d'autres études.

Ces études de comparaison et de répartition des allèles de ces marqueurs montrent qu'il s'agit majoritairement de gènes qui codent les enzymes participant au métabolisme des neurotransmetteurs monoaminergiques.

Une concordance a été évoquée entre les polymorphismes du gène de la tyrosine kinase (enzyme limitante de la synthèse des catécholamines) et les troubles bipolaires.

D'autres résultats plus discordants portent sur les gènes de la monoamine oxydase A et sur le transporteur de la sérotonine (5-HTT).

La réponse aux antidépresseurs sérotoninergiques et le risque de survenue d'un tournant maniaque sous traitement ont été reliés à certains polymorphismes du promoteur 5HTT.

Les facteurs génétiques ne sont pas exclusifs. On parle aujourd'hui de facteurs de vulnérabilité génétique, sans omettre la participation d'autres facteurs.

3.4.1.1.2. Les théories neurobiologiques

Ces théories reposent entre autres sur l'efficacité des antidépresseurs sur la neurotransmission étant entendu que l'humeur est régulée par l'activité cérébrale.

D'après l'imagerie médicale : Chez les patients déprimés l'imagerie cérébrale s'intéresse plutôt au circuit thalamo-cortico-limbique. Elle met en évidence une réduction de 8 à 9% du volume de l'hippocampe chez les patients déprimés mais heureusement cette situation reste réversible lors de la guérison.

Un certain nombre de dysfonctionnements tels que la diminution de l'activité du cortex préfrontal antérolatéral dominant ou des noyaux gris centraux, réversibles à l'amélioration clinique, ont été mis en évidence grâce à l'imagerie fonctionnelle.

L'imagerie permet aussi de juger l'activité cérébrale par la consommation du glucose ou par la mesure du flux sanguin.

Les neurotransmetteurs monoaminergiques : la dopamine, la noradrénaline et la sérotonine sont des neurotransmetteurs qui interviennent de la théorie neurobiologique de la dépression.

Cette théorie prétend qu'une dérégulation de la biodisponibilité de ces monoamines peut être à l'origine d'un trouble de l'humeur.

- **Théories neuroendocriniennes**

La dépression peut être déclenchée par un déséquilibre hormonal : on parle de facteur interne.

Synthétisée par l'hypophyse et libérée lors de l'allaitement, l'ocytocine est une hormone dont un niveau insuffisant peut être à l'origine de la dépression post-partum.

Un dysfonctionnement du cortisol fait augmenter le taux des glucocorticoïdes, ce que déséquilibre et bloque les neurotransmetteurs dans l'hippocampe.

Une anomalie de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) peut donc favoriser l'apparition des troubles de l'humeur.

Une anomalie de la thyroïde, glande qui sécrète des hormones participant à nos fonctions organiques, peut être à l'origine d'un trouble de l'humeur.

En cas d'hypothyroïdie, on observe un ralentissement général de l'organisme avec une grande fatigue, et un état dépressif peut apparaître. Ce dernier peut être une conséquence de ce dysfonctionnement.

3.4.1.1.3. Théories immunologiques

Ces théories se basent sur le fait que de multiples cellules immunitaires sont munies de récepteurs aux neurotransmetteurs et le lien établi entre l'hyperactivité du cortisol (effet immunodépresseur) et la dépression.

Un modèle auto-immun de la dépression a été suggéré et celui-ci propose un rôle activateur des interleukines sur l'hypercortisolisme dépressif. Ces études doivent être considérées avec prudence car elles présentent des limites méthodologiques.

3.4.1.1.4. Théories chronobiologiques

Des études réalisées chez les patients déprimés ont montré un certain nombre de dysfonctionnements notamment une baisse de l'amplitude du rythme de la température corporelle, une avance de la phase de sécrétion du cortisol, de même que la phase du rythme de la sécrétion de la mélatonine.

Ces études restent controversées même s'il existe des ressemblances entre les désordres chronobiologiques et les symptômes dépressifs. Le lien de causalité est difficile à établir.

3.4.1.2. Théories psychodynamiques

3.4.1.2.1. Théorie psychanalytique

Les premières analyses commencent par les observations de Freud. La dépression « périodique » a été évoquée dans les descriptions des névroses d'angoisse par Freud en 1892. Il différencie la mélancolie assimilée à un « deuil provoqué par une perte de libido » à la dépression. Contrairement au deuil dans la mélancolie, l'objet de perte reste inconnu et peut correspondre à une perte du moi.

Pour Freud, un état de « blocage du moi entre les pulsions du ça et les critiques du surmoi correspond à la dépression ».

3.4.1.2.2. Théories cognitives

Développé par Beck, la théorie fondamentale de la « dépression cognitive » se base sur les notions des schémas cognitifs.

Durant l'enfance, on acquiert un certain nombre de traitements automatiques de l'information et un léger dysfonctionnement de ceux-ci pourraient conduire à l'âge adulte au développement d'une dépression. Le sujet déprimé aura tendance à évoquer les événements tristes. Il apporte une énorme importance aux caractères négatifs et les informations ambiguës ou neutres seront interprétées comme négatives dans son filtrage d'informations. A partir de la distorsion des signes, Beck met en place un modèle psychothérapeutique.

Des nombreuses théories se sont inspirées de celle de Beck. Et finalement, elles ont toutes un point commun : « postulat qu'un sujet répond sur un plan émotif, plus à la représentation qu'il se fait d'une situation qu'à la situation elle-même ». C'est-à-dire que le sujet déprimé accorde plus de valeurs à son ressenti en lien avec ce qu'il a vécu que par rapport à la situation elle-même. Il sera enclin aux biais de rappel négatif et à une diminution des capacités attentionnelles pour les fonctions qui nécessitent un effort soutenu.

3.4.1.2.3. Les événements de la vie

La recherche psychosociale à partir des années 1960 commence à étudier et à décrire les liens entre les événements de vie et les perturbations psychologiques, sans oublier la place de la vulnérabilité individuelle dans l'incidence de tel ou tel événement.

Ces événements peuvent être classés en deux catégories : les événements précoces et les événements récents.

Les événements de vie précoce sont des événements psycho traumatiques comme par exemples, la perte parentale, les abus sexuels survenus pendant l'enfance, qui peuvent majorer le risque de dépression à l'âge adulte. Ils constituent une source de vulnérabilité psychique.

Les événements récents peuvent être des facteurs de déclenchements à l'image des problèmes de santé, de la séparation, du stress... Ces facteurs peuvent être liés à l'environnement familial, social ou professionnel.

3.4.1.3. L'apnée du sommeil

L'apnée du sommeil correspond à des pauses respiratoires pendant le sommeil. Le syndrome dépressif est présent chez un tiers des personnes qui souffrent d'apnée du sommeil. Ce syndrome semble jouer un rôle sur l'humeur mais en l'état actuel des connaissances, on ne sait pas exactement expliquer ce lien.

3.4.1.4. Certaines pathologies

Le fait d'être touché par certaines maladies telles que le cancer, les maladies pulmonaires, les maladies cardiovasculaires, la maladie de Parkinson, l'arthrite, d'autres maladies chroniques peut favoriser l'apparition de ces troubles.

3.4.1.5. Les substances toxiques

On parle de dépression toxique, l'imprégnation toxique de certaines substances telles que les antihypertenseurs centraux, les antituberculeux (isoniazide), les interférons, L-dopa, la toxicomanie.

[25] [28]

3.5. Les complications

Ces troubles sont à l'origine des comportements à risque notamment :

- Le risque de suicide : il est majeur et particulièrement dans la phase dépressive mais aussi maniaque.

Dans 47 à 80% des cas de suicide et tentative de suicide, on retrouve les antécédents psychiatriques. 70% des morts par suicide correspondent à des personnes qui souffraient d'une dépression. On peut dire que le risque est 30 fois plus important chez les dépressifs que dans la population générale. Chez les déprimés, 15% se donnent la mort. La dépression est la première cause de suicide.

- Les conséquences professionnelles : les troubles de l'humeur peuvent conduire à des conflits dans le milieu professionnel, à des licenciements, à des démissions, à de l'instabilité professionnelle... On parle en général d'exclusion professionnelle.
- L'impact familial et social : il est caractérisé par des conflits, par des séparations, par des abandons, par une exclusion socio-familiale.
- Les prises de risque : notamment, les abus de toxiques et d'alcool, les violences ; d'autres comportements à risque tels que les rapports sexuels non protégés, les conduites automobiles à vitesse excessive, la kleptomanie, la négligence médicale... L'abus d'alcool et de toxiques peuvent amener à un passage à l'acte lors d'un épisode dépressif majeur. Ils sont souvent associés à des situations d'isolements qui augmentent encore plus le risque de suicide. [29]

On est face à un véritable problème de santé publique.

3.6. L'évaluation et le diagnostic

Devant un chagrin ou une excitation profonde et persistante, un trouble de l'humeur est diagnostiqué. Accompagné d'un certain nombre d'autres symptômes, ce trouble va altérer le quotidien du patient. Ce chagrin immense correspond à la dépression et cette excitation excessive correspond à des troubles bipolaires, caractérisés par l'alternance entre un état dépressif et un état maniaque.

• Quand consulter ? Le rôle de l'entourage

Touchés eux aussi par la maladie, les proches des personnes atteintes des troubles de l'humeur jouent un rôle capital dans la prise en charge de ces troubles. On est face à une situation extrêmement délicate car le patient a tendance à se renfermer sur lui-même. Son entourage veut l'aider mais parfois il ne sait comment procéder. Le malade est souvent dans la dénégation, d'où l'importance des proches dans le repérage des symptômes.

On est face à des symptômes tels que les perturbations du sommeil (hypersomnie ou pas assez de sommeil), des négligences au niveau de l'hygiène (notamment corporelle), une fatigue énorme avec sensation d'absence d'énergie ou à un débordement d'énergie, des troubles d'appétit pouvant causer un gain ou une perte de poids, des perturbations sexuelles, des symptômes psychologiques (idées suicidaires), une exacerbation de l'humeur ou une humeur dépressive, un manque d'intérêt de la personne envers les activités que lui plaisaient et qu'elle avait l'habitude de pratiquer.

Les proches doivent délicatement montrer au patient qu'il a changé sans l'étouffer, sans le juger sinon, il risque de se renfermer encore plus. Il faut savoir écouter, les valoriser, les rassurer, les inciter à consulter et leur montrer qu'on est avec eux et pas contre eux. Il ne faut pas attendre d'être dans un état d'impossibilité à réaliser ses activités habituelles pour consulter. Il faut agir le plus tôt possible.

Les proches étant concernés par cette maladie, eux aussi, requièrent un soutien psychologique (il existe des associations d'aide aux proches).

3.6.1. Le diagnostic des troubles dépressifs

Le diagnostic des troubles dépressifs se base sur les critères cliniques (DSM-V), sur les examens biologiques et sur la symptomatologie.

Aucun test biologique n'est spécifique des troubles dépressifs. Néanmoins des tests tels que la NFS, la TSH, l'ionogramme, le taux des monoamines, le taux sérique de la vitamine B12 et des folates permettent d'exclure les troubles physiques qui peuvent être à l'origine de ces troubles. Le test de dépistage de prise de drogues illicites est parfois nécessaire afin d'éliminer les causes toxiques. [30]

3.6.1.1. Quelques outils

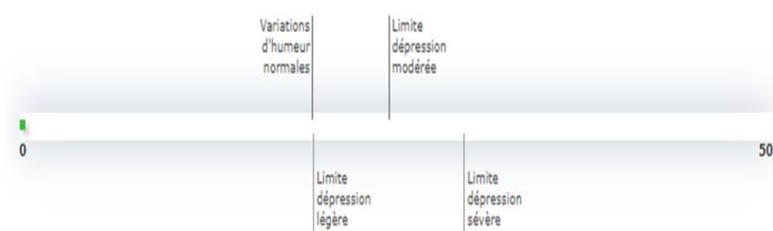
Il existe des questionnaires qu'aide au dépistage mais à eux seuls, ils ne permettent pas de poser le diagnostic.

- Le questionnaire de MID (Major Depression Inventory)

Il s'agit d'un questionnaire d'auto-évaluation développé pour l'OMS par Per Bech, un psychiatre danois.

Il permet d'évaluer la sévérité d'un trouble de l'humeur à travers des questionnaires relatifs à la manière dont la personne s'est sentie pendant les deux dernières semaines. Le résultat peut être interprété comme un score (sur une échelle de 0 à 50) et/ou d'après les critères de diagnostic (CIM et DSM).

Le résultat n'a pas de valeur diagnostic médical, mais il peut se présenter comme une occasion pour demander de l'aide. Il constitue un élément en complément d'autres utilisé par le médecin.



- Critères de la CIM-10

Les 10 critères de diagnostic de la dépression retenus dans la classification internationale des maladies de l'organisation mondiale de la santé sont explorés par le questionnaire MID.

On obtient un résultat en fonction des critères utilisés, en prenant en considération les deux groupes de critères qui doivent être présents en même temps. L'interprétation sera différente de celle de MDI qui attribue le même poids à toutes les réponses.

Score des questions 1 à 3	Score des questions 4 à 10	Interprétation CIM-10
1er et/ou 2me groupe inférieur au seuil	1er et/ou 2me groupe inférieur au seuil	Variations d'humeur normales
4 ou 5 pour au moins 2 questions	3, 4 ou 5 pour au moins 2 questions	Dépression légère
4 ou 5 pour au moins 2 questions	3, 4 ou 5 pour au moins 4 questions	Dépression modérée
4 ou 5 pour les 3 questions	3, 4 ou 5 pour au moins 5 questions	Dépression sévère

Figure 23 : Les interprétations des résultats

- DSM-V

Les 9 critères de diagnostic d'un épisode dépressif majeur dans le DSM-V sont explorés par le questionnaire MID. Pour les questions 4 et 5, s'agissant d'un même symptôme dans les DSM-V, on retiendra le score le plus important des deux réponses.

On obtient une interprétation des résultats en tenant compte des 2 groupes de symptômes (questions 1 à 3); il est nécessaire qu'au moins un parmi les deux premiers symptômes (questions 1 et 2) doit être présent. On ne retient un symptôme que lorsque le score de la réponse est de 4 ou 5 pour les 3 premières questions et de 3, 4 ou 5 pour les suivantes.

A. Au moins 5 symptômes pendant au moins 2 semaines, changement par rapport au fonctionnement antérieur ; au moins soit humeur dépressive, soit perte d'intérêt ou de plaisir.

1. Humeur dépressive
2. Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir
3. Perte ou gain de poids significatif
4. Insomnie ou hypersomnie
5. Agitation ou ralentissement psychomoteur
6. Fatigue ou perte d'énergie
7. Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée
8. Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision
9. Pensées de mort récurrentes, idées suicidaires récurrentes sans plan précis ou tentative de suicide ou plan précis

B. Les symptômes ne répondent pas aux critères de l'épisode mixte

C. Souffrance cliniquement significative ou altération du fonctionnement social, professionnel

D. Les symptômes ne sont pas imputables aux effets physiologiques directs d'une substance ou d'une affection médicale générale

Encadré 2. L'épisode dépressif majeur dans le DSM-5.

Figure 24 : Les interprétations des résultats selon DSM-V

[31] [32]

NB : Il faut prêter une attention particulière chez la personne âgée car le risque est de confondre dépression et démence. Néanmoins, la démence peut provoquer un trouble dépressif.

Le diagnostic d'un trouble dépressif n'est pas toujours évident car il existe un certain nombre de troubles psychiatriques qui présentent des symptômes proches de la dépression, notamment les troubles bipolaires. Ces troubles doivent être éliminés lors des tests afin d'affirmer le diagnostic d'un trouble dépressif.

3.6.2. Les troubles bipolaires

Nous avons vu précédemment que les troubles bipolaires sont caractérisés par des symptômes de manie ou hypomanie avec des antécédent de rémission et de rechute. Ces symptômes affectent le quotidien social, familial et professionnel du malade.

Le diagnostic repose sur des critères cliniques (DSM-V) ; sur des examens de laboratoire tels que le dosage de la TSH et de la T4. Il faut éliminer les causes organiques telles qu'une hyperthyroïdie ou un phéochromocytome.

Un interrogatoire structuré est fondamental car il permet de mettre en évidence des signes pathologiques, qui nécessitent parfois une hospitalisation de façon à éviter tout préjudice à soi-même et aux autres. Ces informations sont souvent fournies par les proches.

Le dépistage (clinique ou test urinaire) de prise des drogues est nécessaire dans le but d'exclure la cause toxique. L'utilisation des drogues peut déclencher un épisode chez le malade atteint des troubles bipolaires. Il est important de rechercher les causes non associées à la prise des drogues.

Certains troubles psychiatriques rendent le diagnostic encore plus difficile notamment la dépression, les troubles anxieux, le trouble schizo-affectif (au contraire des troubles bipolaires on observe rarement d'épisodes de rémission entre les crises). [30]

3.7. Les médicaments et les troubles de l'humeur

3.7.1. Médicaments et les troubles dépressifs

Les médicaments ou classes des médicaments pouvant être utilisés pour traiter la dépression sont multiples.

Les antidépresseurs ou les « redresseurs de l'humeur » ont des propriétés en commun notamment antalgique et anxiolytique.

L'effet psychostimulant ou sédatif est plus ou moins important en fonction des molécules. Ces médicaments sont utilisés pour atténuer les symptômes du trouble dépressif. A noter qu'ils sont susceptibles de provoquer des idées suicidaires au bout des deux premières semaines et une amélioration de l'humeur au bout de deux à quatre semaines. L'anxiété et le sommeil font partie de leur première réponse thérapeutique.

3.7.1.1. Les différents médicaments

- Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) comprennent citalopram, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline, vilazodone. Ce sont des médicaments qui bloquent la recapture présynaptique de la sérotonine.
- Les modulateurs de la sérotonine (5-HT₂) (autres antidépresseurs) englobent la mirtazapine, miansérine, tianeptine et la trazadone. Ils agissent en bloquant les récepteurs 5-HT₂ et inhibent la recapture de 5-HT₂ et de la noradrénaline.
- Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine - noradrénaline (IRSNA) : ceux-ci opèrent au niveau des ces 2 monoamines. Ce sont des médicaments avec un mécanisme d'action double. Ex : duloxétine, venlafaxine, vortioxétine, desvenlafaxine, levomilnacipran.
- Les inhibiteurs de la recapture noradrénaline - dopamine : ces médicaments ne touchent pas le système 5-HT. Ils interviennent sur les fonctions dopaminergique, catécholaminergique et noradrénergique. Le bupropion peut être utilisé chez le déprimé qui souffre d'une dépendance à la cocaïne, pour le sevrage tabagique, mais aussi en cas de déficit attentionnel.
- Les antidépresseurs tricycliques : ils bloquent la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. Moins utilisés car ils présentent beaucoup d'effets indésirables dus à leurs actions α -1-adrénoyrique et le blocage histaminergiques et muscariniques. Ex : clomipramine, imipramine, amitriptyline, maprotiline...
- Les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAOs) : ils bloquent la désamination oxydative de la 5-HT, de la noradrénaline, de la dopamine et des autres phényléthamines. Ex : Iproniazide (inhibiteur non sélectif et irréversible des monoamines oxydases A et B), moclobémide (sélectif A).
- Antidépresseurs mélatonergique : avec moins d'effets indésirables, l'aglomelatine est un agoniste mélatonergique (MT₁/MT₂) et antagoniste des 5-HT_{2c}. Il peut être utilisé dans les épisodes dépressifs majeurs.

En fonction de la réponse thérapeutique le choix va s'orienter vers tel ou tel médicament. Toutefois les ISRS sont utilisés en première intention. [30] [33]

3.7.2. La consommation des antidépresseurs

Depuis 2000, on constate une augmentation de la consommation des antidépresseurs dans la majorité des pays de l'OCDE.

Le niveau de consommation est fonction de la prévalence de la dépression dans chaque pays, de la façon dont la dépression est diagnostiquée et traitée. La consommation est variable d'un pays à l'autre, elle dépend aussi de la disponibilité des autres thérapies, des habitudes de prescriptions des recommandations locales. En France, cette augmentation est corrélée avec un allongement de la durée du traitement. Une consommation très faible pourrait signaler un déficit dans le système de santé et au contraire une consommation particulièrement

élevée nécessite une réévaluation du traitement, des habitudes de prescriptions et de la recherche des thérapies alternatives. Selon le « Panorama de Santé 2015 », les français ne sont pas les plus grands consommateurs des antidépresseurs du monde. Ils se trouvent sous la moyenne des 28 pays de ce classement, avec l'Islande en tête du classement.

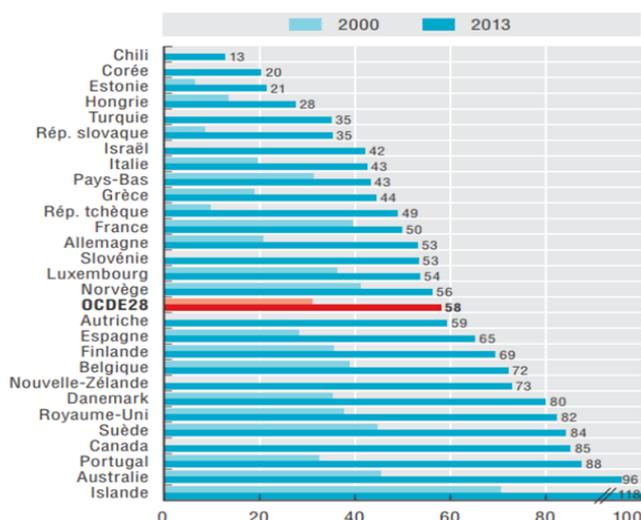


Figure 22 : Consommation des antidépresseurs entre 2000 et 2013 (ou l'année la plus proche)
Dose quotidienne définie pour 1000 habitants par jour

3.8. Conclusion

Dominée par une émotion, l'humeur est un état d'esprit qui peut se traduire par une colère, une tristesse ou de la joie. Il s'agit d'émotions agréables ou non. La personne atteinte d'un trouble de l'humeur va éprouver des émotions négatives plus longtemps et plus intensément que la majorité des gens.

Les troubles de l'humeur aussi appelés troubles thymiques ou troubles affectifs sont des troubles émotionnels dont la principale caractéristique est une perturbation de l'humeur. Ils se répartissent en deux grandes catégories : les troubles dépressifs d'un côté et les troubles bipolaires de l'autre.

Les troubles bipolaires anciennement appelés troubles maniaco-dépressifs se caractérisent par des phases dépressives et des phases maniaques ou hypomaniaques entrecoupées par des périodes de stabilité. Il s'agit d'une pathologie chronique qui nécessite une prise en charge à vie.

Les troubles dépressifs correspondent à une tristesse anormale, avec une apathie, une perte d'intérêt par rapport à des choses habituellement agréables.

Des signes et symptômes physiques tels que le manque d'énergie, la fatigue, les perturbations du sommeil, la négligence de l'hygiène corporelle, l'augmentation ou diminution de l'appétit pouvant être à l'origine d'un gain ou d'une perte de poids et des symptômes psychologiques comme les idées suicidaires, une humeur dépressive ou un chagrin intense font partie des quelques gênes que peut éprouver la personne atteinte d'un trouble de l'humeur.

Il s'agit des maladies qui se soignent à l'aide de traitements reconnus. Ces traitements vont permettre aux personnes atteintes de reprendre le contrôle sur leurs tâches quotidiennes et sur leur vie. Plus la personne atteinte est prise en charge précocement, plus rapidement elle se rétablira. Il ne faut donc pas attendre d'être dans un état d'impossibilité à accomplir ses tâches quotidiennes pour consulter.

Ces maladies n'ont pas de causes uniques, mais l'association de plusieurs facteurs peuvent entraîner leurs apparitions. Elles sont multifactorielles et les différents traitements vont essayer de recréer l'équilibre chimique afin que le patient puisse retrouver sa sérénité.

Ces troubles peuvent toucher toute personne, indifféremment de son statut social, de son origine ethnique, âge, ou sexe.

Ces personnes souffrent des préjugés dans la société, voire parfois de leurs propres préjugés, ce qui constitue un frein au dépistage et à la prise en charge.

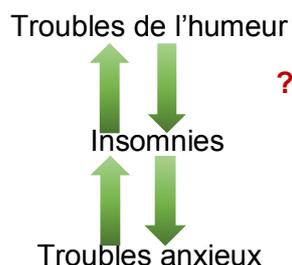
Depuis 2000, on note une surconsommation médicamenteuse d'où la place des antidépresseurs et des régulateurs de l'humeur d'origine naturelle comme le millepertuis, le safran, le lithium, les oméga-3.

Partie III

**Ces trois troubles sont liés : les insomnies,
les troubles anxieux et les troubles de l'humeur**

- III. Ces trois troubles sont liés : les insomnies, les troubles anxieux et les troubles de l'humeur**

Les insomnies, les troubles anxieux et les troubles de l'humeur semble être liés les uns aux autres. Ce lien est encore mal défini. Ces troubles peuvent coexister sans que l'histoire du patient permette d'identifier le trouble inaugural.



1. Les insomnies et les troubles de l'humeur

Devant les troubles du sommeil est-ce qu'on peut parler de prédiction pour l'avenir des troubles de l'humeur ?

Les troubles du sommeil notamment les insomnies font partie des signes cliniques des troubles de l'humeur.

La liaison entre les troubles psychiatriques et les troubles du sommeil reste complexe. La plupart du temps les insomnies et les troubles de l'humeur sont liés. Le taux des insomnies présentes chez le déprimé varie de 80% à 95% selon les études. De ce fait, on peut dire que les insomnies font partie des symptômes majeurs des troubles de l'humeur et dans certains cas, en être les seules manifestations. Elles peuvent être les causes et les conséquences des troubles de l'humeur. Réciproquement, la dépression se retrouve dans 25% des cas d'insomnies chroniques.

L'insomnie est généralement considérée comme la conséquence des troubles de l'humeur, entre autres, la dépression. Dans ce cas, la dépression est à l'origine de la dégradation du sommeil.

Un sommeil de mauvaise qualité pourrait-il conduire à la dépression ? Durant ces 10 dernières années, des recherches ont démontré que les troubles du sommeil peuvent précéder les troubles de l'humeur et montrent donc que les insomnies ne sont pas systématiquement les conséquences de ces troubles.

Il est primordial de différencier les insomnies des troubles de l'humeur et d'identifier le rôle de chacun de ces éléments. Puisque l'insomnie est une plainte subjective, elle risque de masquer une pathologie psychiatrique. Donc le psychiatre doit prendre en compte cet aspect afin de poser un bon diagnostic. De même, pour le spécialiste du sommeil qui doit avoir en tête l'approche psychiatrique pour éviter de passer à côté d'une éventuelle maladie psychiatrique.

Selon le réseau Morphée, chez les jeunes adultes le risque est multiplié par 10 ou par 20 de développer une dépression en comparaison à ceux qui n'ont pas rencontré de trouble de sommeil.

Le début de l'insomnie précède fréquemment la dépression ; ceci a été démontré par des études réalisées chez les adolescents de 13 à 16 ans atteints de troubles psychiatriques et d'insomnies.

La dépression post-partum est également plus fréquente chez les femmes ayant des insomnies.

On peut dire que la fatigue et les insomnies font parties des deux symptômes remarquables en amont des dysfonctionnements de l'humeur.

Ces deux troubles sont intimement liés et il s'agit même d'une liaison dangereuse.

Le sommeil et la santé psychique sont fortement connectés.

1.1. Le sommeil chez le déprimé

1.1.1. Caractéristiques du sommeil chez le déprimé

Le sommeil de mauvaise qualité chez le déprimé se traduit par :

- Les éveils intra-sommeil c'est-à-dire des réendormissements sur le matin, avec augmentation des somnolences diurnes ;
- Les éveils précoces responsables d'une fatigue psychique, physique avec un esprit plutôt perturbé car la personne se réveille très tôt, parfois même à 3 heures du matin ;
- Des troubles d'endormissements : dans certains cas, la personne a du mal à s'endormir, ce qui conduit une souffrance morale ;
- Clinophilie, autrement dit rester au lit toute la journée pendant des heures tout en étant éveillé.

1.1.2. D'après la polysomnographie (PSG)

Ce sommeil est caractérisé par :

- Une diminution du stade 2 avec une réduction du sommeil à ondes lentes profond ;
- Des perturbations du sommeil paradoxal, on remarque une diminution de la latence du sommeil paradoxal avec une augmentation du temps du sommeil paradoxal et une augmentation des mouvements oculaires.

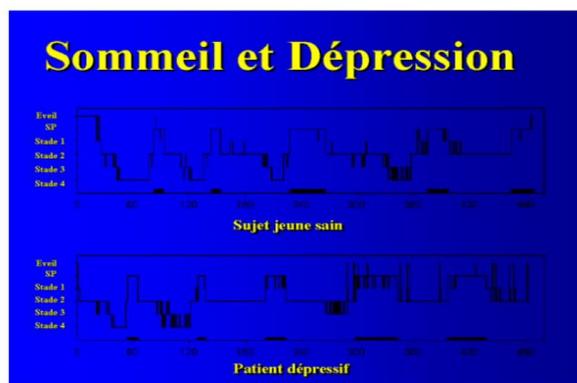


Figure 23 : Hypnogramme du sommeil du sujet sain vs sujet déprimé

Ces enregistrements montrent des personnes ayant des difficultés à maintenir le sommeil, dormant très mal, moins profondément, très peu et avec des nuits non réparatrices.

[35], [36], [37]

2. Les insomnies et les troubles anxieux

Le sommeil correspond à une phase physiologique de repos, pendant laquelle l'organisme se charge en énergie et permet de consolider l'apprentissage. Il permet une récupération physique et psychique.

Cependant, le besoin en sommeil est varié en fonction des personnes. On rencontre ainsi des petits et des gros dormeurs.

Le cycle de sommeil peut être perturbé lorsqu'on ne respecte pas nos besoins en sommeil. On remarque cette désorganisation chez l'individu anxieux.

L'anxiété est un ressenti, une émotion normale que permet à l'individu de s'adapter face à son environnement. On parle de trouble anxieux lorsque ceux-ci bloquent le fonctionnement normal de la personne et empêche l'adaptation à son environnement.

En 2014, une enquête a été réalisée au sein de l'hôpital Rivière-des-Prairies avec la collaboration du Dr Roger Godbout et de son laboratoire de recherche sur le sommeil et les troubles anxieux. Cette étude concerne un groupe de 19 enfants, adolescents atteints d'un trouble anxieux, comparé à un groupe témoin. L'enregistrement polysomnographique ainsi que les questionnaires sur les habitudes du sommeil et psychométrie sur l'anxiété font partie des outils utilisés.

Les résultats sont les suivants :

- « *une grande majorité des jeunes anxieux ne peuvent dormir seuls ou hors du foyer (95 % vs 0%) ;*
- *ils font plus de cauchemar (62% vs 38%) et davantage de mauvais rêves (54% vs 46%) ;*
- *ils demeurent insatisfaits de leur sommeil (56% vs 19%) et manquent d'énergie au lever (56% vs 25%) »*

Les heures de coucher et de lever des deux groupes sont comparables.

Pourtant les jeunes anxieux vont au lit 30 minutes plus tôt que le groupe témoin. Cela devrait allonger leur nuit de sommeil mais en réalité, il n'en est rien car l'endormissement est plus difficile chez eux.

D'après la polysomnographie, le délai d'endormissement, la durée à parvenir un sommeil stable, de même que la période d'éveil pendant la nuit chez les jeunes anxieux sont plus longs que ceux enregistrés pour le groupe témoin. Ils dorment moins (469 vs 515 minutes). Une altération de leur cycle de sommeil est constatée avec une diminution du stade lent léger (256 vs 302 minutes) ainsi que du sommeil paradoxal (90 vs 104 minutes). Le délai à atteindre le sommeil paradoxal est également rallongé (133 vs 88 minutes). Le nombre des cycles de sommeil est réduit (4,1 vs 5,2).

D'autres modifications telles qu'une augmentation de la fréquence cardiaque a été constatée chez ces jeunes anxieux (73,7 vs 65,7 battements/minute). Cette augmentation nocturne de la fréquence cardiaque traduit l'effet de l'anxiété sur le système nerveux autonome. L'anxiété modifie la régulation de la fréquence cardiaque avec une augmentation du système sympathique (augmentation du rythme cardiaque) et une diminution de l'activité du système parasympathique (déclatation du rythme cardiaque). Autrement dit, plus la fréquence cardiaque est élevée, plus le délai d'endormissement sera long, plus la durée du sommeil sera raccourcie et plus le temps pour atteindre le sommeil paradoxal sera allongé.

En conséquence on peut affirmer que les troubles anxieux ont un impact sur la qualité du sommeil.

[39]

2.1. Les troubles du sommeil et les troubles anxieux d'après Dr. Isabelle POIROT (CHRU Lille, Octobre 2017)

2.1.1. Le sommeil et le trouble de panique

Chez les personnes qui souffrent de trouble de panique, le cycle du sommeil est perturbé par des éveils brutaux, des réendormissements difficiles. La tension psychique ainsi que la composante anxieuse sont très présentes.

Ce trouble de panique nocturne est présent chez 30 à 58% des patients.

2.1.2. Le sommeil et l'anxiété généralisée

Sur ce document, on note bien que le patient présente des difficultés à s'endormir, des éveils intra-sommeil. Il présente des ruminations anxieuses et une tension psychique. Il présente un sommeil fragmenté et mouvementé.

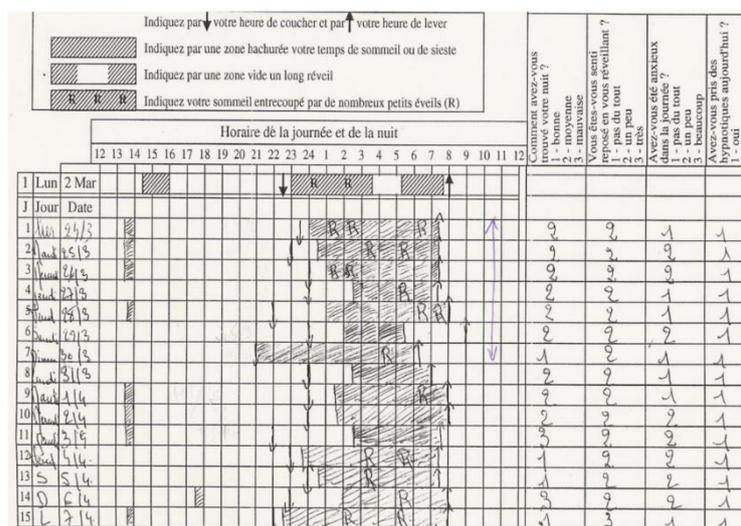


Figure 24 : Exemple d'un agenda du sommeil de Mme D, 43 ans

2.1.3. Le sommeil et le trouble phobique

Le sommeil peut se transformer en objet phobogène. Celui-ci se traduit par des manœuvres pour empêcher le sommeil, comme par exemple un retard d'aller au lit.

2.1.4. Le sommeil et le TOC

du récepteur aux glucocorticoïdes c'est-à-dire au niveau épigénétique favorisant une meilleure adaptabilité au stress. [25]

Les troubles de l'humeur font partie des pathologies extrêmement complexes englobant le corps, les émotions, les pensées... Nombreux sont les facteurs à l'origine de ces troubles ; le stress en serait un très important.

D'après les neuropsychiatres, environ une personne sur cinq éprouvera un épisode dépressif au cours de sa vie sous la pression du stress. De ce fait, on peut dire que la dépression est partiellement une réponse à ce stress.

Il semble que le stress au travail anticiperait l'apparition des troubles de l'humeur chez les personnes au préalable en bonne santé selon une étude réalisée par Maria Melchior, du Medical Research Council et INSERM.

3.1. Les troubles anxieux et les troubles de l'humeur du point de vue psychoneuroendocrinologique d'après une étude

Stress et dépression « marchent » souvent ensemble. Le stress joue un rôle dans la survenue de la dépression par son action sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien ou encore appelé « axe du stress ».

Lorsqu'une personne est soumise à des différentes situations stressantes de façon intense et quasi permanente, elle va sécréter des hormones du stress : adrénaline et cortisol. L'excès de ces deux hormones peut être nuisible pour le système nerveux car l'état de stress répété semble empêcher la croissance et la communication des neurones par blocage des récepteurs de la sérotonine dans l'hippocampe, organe intervenant dans la régulation de l'humeur.

Même si l'hyperactivité de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien a été rapporté dans l'apparition de la dépression, ces liens peuvent ne pas être directes et causaux car le dosage du cortisol au fur à mesure du temps est difficile. Ainsi, cette relation reste incertaine.

L'étude suivante a été réalisée chez les internes lors d'un stage médical. On parle d'une étude longitudinale et prospective durant laquelle ont été examinés les liens entre les symptômes dépressifs, le stress chronique et le cortisol capillaire.

Méthode : Ces trois variables : les symptômes dépressifs, le cortisol capillaire, et celles liées au stress comme : heures de travail/sommeil, stress perçu, maîtrise, contrôle, ont été mesurées avant et pendant toute la durée du stage médical chez 74 internes âgés de 25 à 33 ans.

Résultats : Devant un facteur stressant, le taux du cortisol capillaire a nettement augmenté. Ce taux a ensuite baissé progressivement au cours du stage et a augmenté à la fin de l'année. Quant aux manifestations dépressives, elles ont fortement augmenté pendant le stage mais n'ont pas été dévoilées par le taux du cortisol. Le cortisol capillaire n'est pas corrélé non plus avec une sollicitation accrue du stress. Néanmoins, ces variables du stress prédisposent bien à des manifestations dépressives. [41]

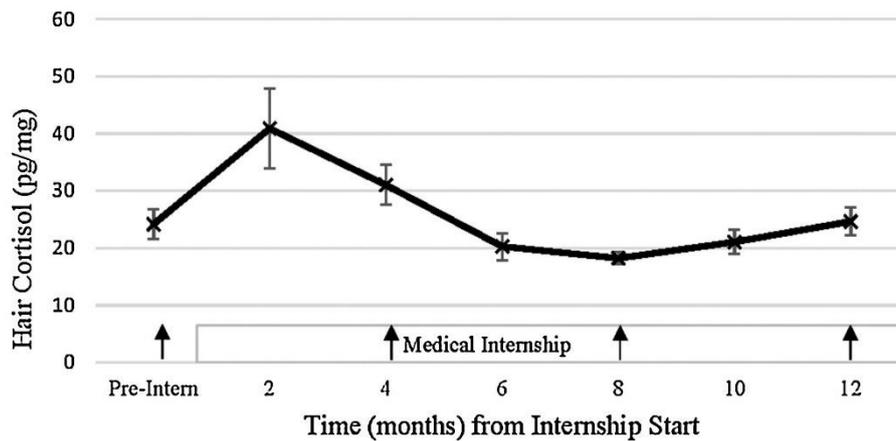


Figure 26 : Moyenne (\pm se) des niveaux de cortisol capillaire en fonction du temps (mois) de début de stage médical. Les flèches indiquent la collecte d'un segment de cheveux de 4 cm, qui a ensuite été coupé en deux segments de cheveux de 2 cm. Les niveaux de cortisol capillaire au pré-stage, 2, 4, 6, 8, 10 et 12 mois reflètent donc les concentrations totales au cours de l'intervalle de temps précédent d'environ 2 mois. [41]

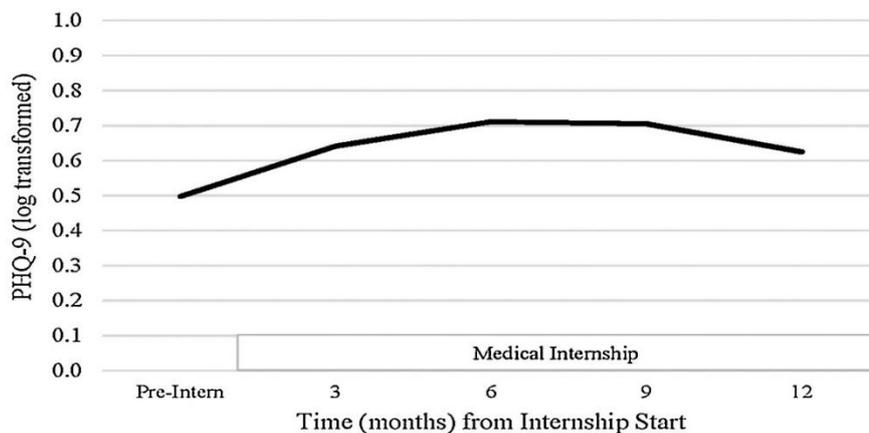


Figure 27 : Estimation de la trajectoire des symptômes dépressifs (log transformé) en réponse au stage médical en fonction du temps (mois) du début du stage. PHQ-9 = questionnaire sur la santé des patients à 9 articles. Le graphique montre que les symptômes dépressifs ont augmenté avec le début du stress de stage. Les symptômes dépressifs sont demeurés élevés tout au long du stage. [41]

Discussion : En présence d'un facteur de stress, les manifestations dépressives et le taux du cortisol des cheveux augmentent, cependant ils ne sont pas corrélés car ils suivent ses trajets différents qui reflètent les divers aspects de la réactivité du stress. Les manifestations dépressives sont corrélées avec les facteurs de stress et la perception du stress. Le cortisol des cheveux est plus en lien avec les circonstances liées à la nouveauté, l'anticipation et aussi à la menace d'évaluation sociale.

4. Conclusion

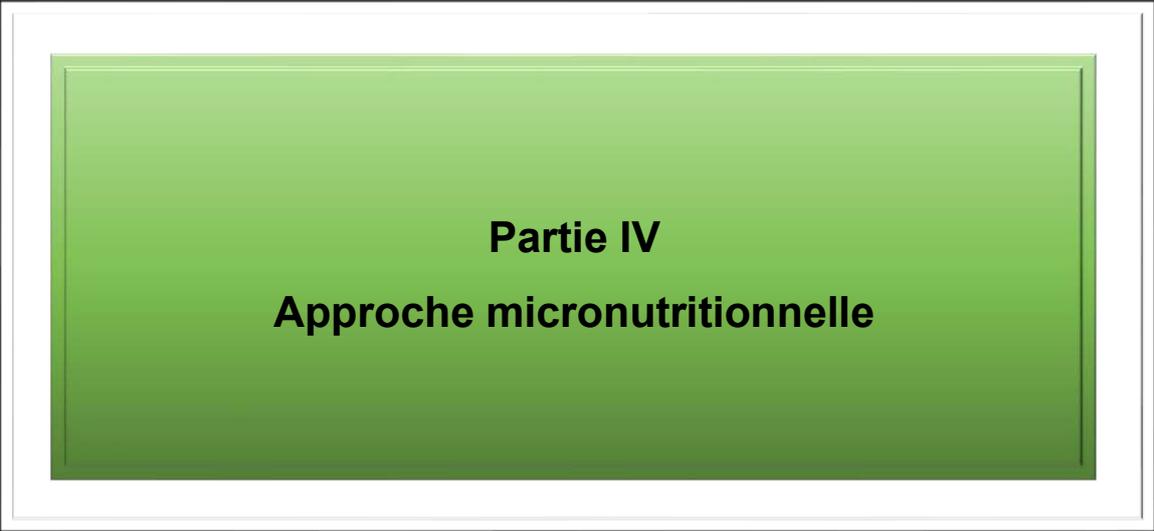
Les insomnies, les troubles anxieux et les troubles de l'humeur sont liés. Il s'agit d'un lien complexe.

Il n'est pas toujours évident de différencier les troubles anxieux des troubles de l'humeur, le risque est grand de les confondre. En effet, ils présentent des symptômes communs comme les troubles du sommeil, la tension intérieure...

Les insomnies font partie des symptômes les plus courants des troubles de l'humeur. Effectivement, le corps humain a besoin du sommeil, phase physiologique qui permet de se récupérer et de se charger en énergie. De ce fait, un sommeil de mauvaise qualité, non réparateur engendre des perturbations notamment l'apparition des troubles anxieux et des troubles de l'humeur. De même, les troubles de l'humeur vont de pair avec les insomnies qui sont causées et entretenues par des troubles anxieux et les inquiétudes qui ruminent dans le cerveau.

La personne atteinte d'un trouble de l'humeur, notamment la dépression, ne ressent pas simplement un stress, elle a tendance à trouver refuge dans les pensées négatives. Ses pensées sont toxiques et augmentent encore plus le stress et enfoncent l'état des victimes dans une dépression plus ancrée avec un risque de rechute non négligeable.

Les insomnies, les troubles anxieux et les troubles de l'humeur sont connectés.



Partie IV
Approche micronutritionnelle

IV. Approche micronutritionnelle dans la prise en charge des insomnies, troubles anxieux et des troubles de l'humeur

1. Généralités

1.1. Définition de la micronutrition

Développée par des médecins il y a une quinzaine d'années il s'agit d'une discipline médicale Elle installe la relation entre la santé psychique, physique et l'alimentation dans le but d'apporter des solutions à des problèmes tels que les insomnies, les troubles anxieux, les troubles de l'humeur, les maux de tête. Elle se focalise également sur la densité micronutritionnelle des aliments à savoir leur teneur en vitamines, minéraux, oligo-éléments, les acides gras et la façon dont ils sont assimilés par l'organisme. Ces micronutriments sont présents en quantités infimes et ne représentent que 2% d'alimentation mais ils sont indispensables au maintien de la vie. [42]

La micronutrition s'intéresse aux micronutriments fournis par notre ration et les effets physiopathologiques des déficits d'apport au niveau cellulaire.

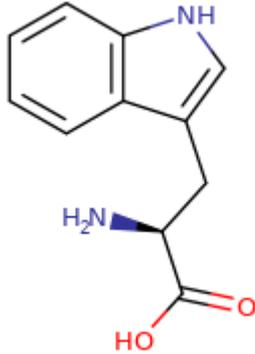
Elle est basée sur 3 concepts :

- « La fonctionnalité » : effet physiologique qu'un nutriment va exercer dans la cellule ; il dépend du dosage auquel on le fournit. Si le teneur est trop faible, il va se montrer moins efficace et au contraire si elle est trop élevée, il peut agir sur d'autres mécanismes. Sa forme va conditionner son taux d'assimilation par l'organisme.
- « Maillons faibles » : ce concept s'intéresse aux fonctions membranaires des cellules et l'intégralité de leurs structures, la protection cellulaire, l'assimilation digestive...
- « Poupées russes » : les micronutriments vont agir sur différents niveaux afin de maintenir un bon fonctionnement cellulaire. Ils sont des cofacteurs, des modulateurs de la traduction des gènes ; ils agissent sur les macronutriments... [43]

2. Apports micro nutritionnels à privilégier et compléments alimentaires

2.1. L-Tryptophane

2.1.1. Généralités

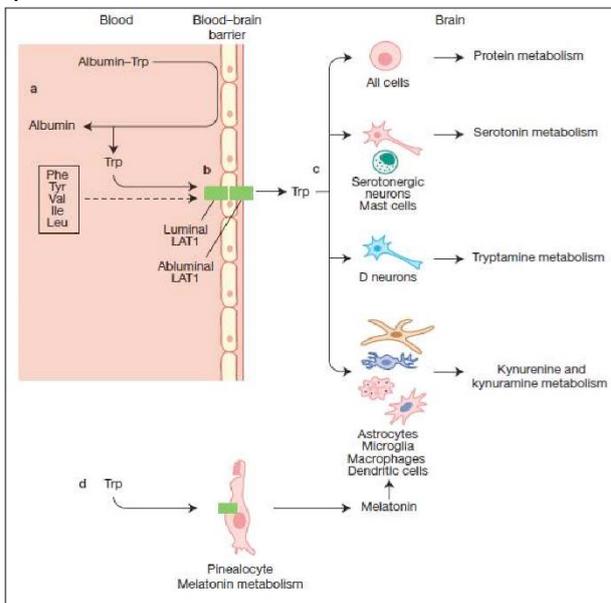


Découvert en 1901 par Sir Frederic, le tryptophane (Trp) est un acide aminé essentiel à l'organisme, le plus rare des vingt acides aminés. Il est apporté par l'alimentation. Cette molécule existe sous deux configurations, c'est-à-dire deux isomères : « D » et « L ». La configuration « L » est celle qu'on retrouve dans l'organisme et qui est physiologique. [45]

Figure 28 : La structure chimique du tryptophane ($C_{11}H_{12}N_2O_2$)

2.1.2. Le tryptophane (Trp) en détail

On estime que 95% du tryptophane alimentaire est destiné à la synthèse du squelette polypeptidique des protéines. Il s'agit d'un acide aminé protéinogène indispensable. Le tryptophane non utilisé, c'est-à-dire les 5% restants vont être métabolisés par deux voies distinctes, à savoir : 1% sera métabolisé en sérotonine et 99% en kynurénine

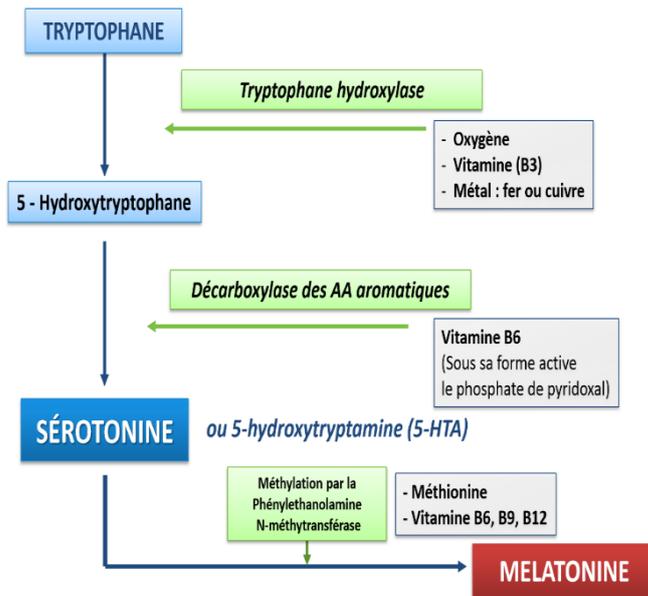


qui conduit à la synthèse d'acide cynurénique, antagoniste des récepteurs du glutamate, qui a des propriétés neuroprotectrices et à la niacine (acide nicotinique = B3). Inversement, l'acide quinoléique également produit à partir de cette deuxième voie est un antagoniste des récepteurs du glutamate, neurotoxique avéré.

Figure 29 : Schéma général du transport et du métabolisme du tryptophane dans le SNC.

Il existe différentes ramifications de la voie métabolique du tryptophane mais nous ne nous intéresserons qu'à la voie métabolique qui implique la transformation du tryptophane en sérotonine, le précurseur de la mélatonine.

Une grande partie du tryptophane circulant se trouve lié à l'albumine plasmatique. Ce complexe interagit avec le glycocalyx de la membrane endothéliale, qui permet leur dissociation. Alors, le tryptophane se retrouve libre et traverse la BHE grâce à des transporteurs des acides aminés et ceci en compétition avec d'autres acides aminés, notamment la phénylalanine (Phe). Arrivé au cerveau, il est capté par les différentes structures cellulaires. Le schéma ci-dessous illustre ce propos.[46]



En journée, le tryptophane est transformé en 5-hydroxytryptophane puis décarboxylé en sérotonine. La sérotonine est un neurotransmetteur qui intervient dans nombreux processus biologiques de l'organisme. La nuit, la sérotonine est transformée en mélatonine.

Figure 30 : Biosynthèse de la sérotonine

2.1.3. Les sources alimentaires du tryptophane

Beaucoup d'aliments sont d'excellentes sources du L-tryptophane, notamment les fruits secs, les céréales complètes et les laitages.

Les apports protéiniques sont riches en acides aminés et comme nous l'avons abordé précédemment, le tryptophane est en compétition avec les autres acides aminés (tyrosine, phénylalanine, valine, leucine et isoleucine) pour traverser la BHE, car ils utilisent les mêmes transporteurs. On peut conclure que le taux de transport du tryptophane jusqu'au cerveau est inversement proportionnel aux concentrations des autres acides aminés qui entrent en compétition.

Le soir, on va favoriser un repas riche en sucre lents et faible en protéines. Un repas riche en protéines perturbe le sommeil car il augmente la concentration sanguine des autres acides aminés, notamment de la tyrosine, acide aminé qui intervient dans la synthèse de la dopamine, neurotransmetteur lié à l'activité motrice et à l'agressivité.

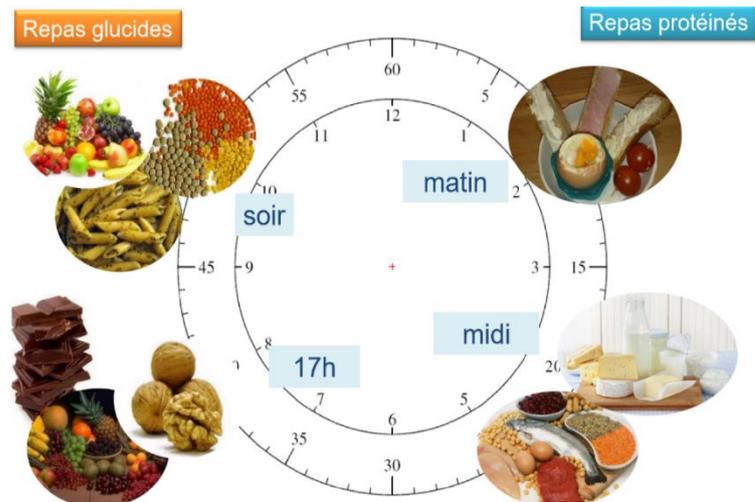


Figure 31 : Agir sur les neurotransmetteurs pour la chrono alimentation [47]

Food	Protein (g/100 g edible portion)	Tryptophan (mg/100 g edible portion)
Asparagus (boiled)*	2.9	
Avocado	2.0	26
Bananas	1.7	28
Beans (baked, canned)	4.6	66
Beetroot (canned, drained)	1.3	9
Brown rice	2.9	38
Cashew nuts (roasted)	16.7	319
Cheese (cheddar)	25.9	357
Chicken breast (baked, lean)	29.0	394
Chickpeas (canned, drained)*	6.3	
Creem of chicken soup (canned, reconstituted)*	1.8	
Dates (dried)*	2.0	
Eggs (hard boiled)	13.0	209
Hazelnuts (raw)*	14.8	
King prawns (cooked)	23.7	178
Lamb leg (roasted, lean)	29.7	400
Lentils (boiled)	6.8	49
Lobster (steamed or boiled)*	22.0	
Milk (full cream)	3.3	42
Milk chocolate	8.2	112
Dates (dried, boiled as porridge)	2.0	25
Peas (raw)*	9.4	
Peanuts (roasted)	25.1	285
Pineapple (raw, peeled)*	0.6	
Soy beverage (regular fat, unflavoured, unfortified)	2.6	39
Soybeans (boiled)	13.5	203
Sunflower seeds	22.7	347
Tofu (soft)*	8.9	
Tuna (canned in brine, drained)	23.8	208
Turkey breast (boiled, lean)	29.4	372
Wholemeal bread	8.8	112

Source: NJTIB 2006 (53)



Le tryptophane est l'acide aminé le moins présent dans l'alimentation. En effet, il représente seulement 1,3% des acides aminés dans une alimentation courante. Il est très fragile car il est facilement détruit par les cuissons trop vives ou trop prolongées.

Figure 32 : Sources alimentaires du tryptophane

En outre, le L-tryptophane est utilisé préférentiellement par notre organisme pour synthétiser la vitamine B3 au détriment de la sérotonine et de la mélatonine. Il est fondamental d'invertir ce ratio pour favoriser la voie sérotoninergique. [48]

2.1.4. Les effets physiologiques du tryptophane

Le principal rôle du L-tryptophane est celui de précurseur de la sérotonine. Un neurotransmetteur qui intervient dans des multiples fonctions de l'organisme,

notamment dans la régulation de l'appétit, du sommeil et de l'humeur. Ainsi il est important dans la prise en charge :

- De l'anxiété : une diminution du tryptophane renverse les effets anxiolytiques ;
- Des insomnies : pourrait diminuer de près de moitié le temps d'endormissement dans des cas d'insomnie légères, mêmes à faibles doses ;
- Des troubles de l'humeur : une supplémentation en L-tryptophane augmente la quantité de sérotonine disponible. [49]

Des nombreuses études montrent le lien entre la sérotonine, le stress et la dépression. Ceci a également été démontré lors des carences alimentaires en L-tryptophane.

Une étude réalisée en double aveugle versus placebo a montré que le stress chez les personnes ayant ou non des antécédents familiaux des troubles de l'humeur et qui présentent des carences alimentaires en L-tryptophane peut induire un épisode dépressif. Cette même étude a montré qu'en présence d'une carence alimentaire en L-tryptophane ; la résistance au stress incontrôlable provoqué par le bruit chez les volontaires sains versus placebo est moindre. Inversement, l'apport en L-tryptophane augmente la résistance au stress.

L'exposition chronique au stress diminue les performances cognitives, ceci a été démontré par une étude clinique réalisée en double aveugle versus placebo. Selon cette étude, les performances cognitives sont augmentées de façon significative par un apport riche en L-tryptophane chez les personnes sensibles au stress. [48]

2.1.5. Les apports nutritionnels

Selon la source alimentaire, le tryptophane n'est pas toujours bien absorbé ni bien métabolisé notamment au niveau cérébral. Ces personnes souffrant d'insomnies, de troubles anxieux ou de troubles de l'humeur peuvent avoir recours à une supplémentation en L-tryptophane.

Le besoin nutritionnel moyen en L-tryptophane est de 220 mg par jour, ce qui correspond à 4 mg de tryptophane par kilogramme par jour (4 mg/kg/j). L'apport moyen est de 900 mg par jour.

2.1.6. Les interactions médicamenteuses

Nombreuses interactions médicamenteuses possibles : notamment avec les inhibiteurs de la monoamine oxydase (risque de potentialisations de ces effets indésirables) ; les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (risque de syndrome sérotoninergique) ; avec les benzodiazépines et les phénothiazines (risque de désinhibition sexuelle).

2.1.7. Les effets indésirables

Les principaux effets indésirables du L-tryptophane sont : céphalées, somnolences et nausées. Ces effets ont été rapportés avec une consommation comprise entre 3 à 6

grammes de L-tryptophane par jour. Les autorités considèrent que la LOAEL (= dose la plus bas à partir de laquelle un effet néfaste est observé) pour le L-tryptophane est de 3 grammes par jour.

Un possible lien entre une consommation excessivement élevée en L-tryptophane est la cataracte a été souligné, mais rien n'a été prouvé à ce jour.

[45]

En 1989, des compléments alimentaires japonais à base de tryptophane obtenus par manipulation génétique transgénique ont entraîné un syndrome d'éosinophilie-myalgie. Il pourrait s'agir d'une mauvaise filtration. On a eu 1500 cas et 37 décès. De ce fait, les autorités rappellent que le tryptophane doit être de qualité conforme à la pharmacopée européenne, compte tenu du risque de contamination.

La commercialisation du L-tryptophane a été arrêtée en France de 1990 à 2006. Maintenant c'est à nouveau commercialisé. La vente libre est interdite en Belgique, aux USA et au Canada (uniquement sur prescription médicale), il est remplacé par le 5-hydroxytryptophane dont l'automédication est controversée. [49]

2.1.8. Les allégations de santé

Malgré les études, les allégations de santé demandées pour des compléments alimentaires à base de L-tryptophane n'ont pas été autorisées après l'examen des données scientifiques.

Même si les compléments alimentaires à base de L-tryptophane sont commercialisés, l'ANSES considère que les données du risque et / ou les connaissances métaboliques les concernant n'ont pas fait l'objet de recherche.

Comme nous l'avons vu précédemment le métabolisme du tryptophane est très complexe avec des nombreuses ramifications, sensibles au statut en nutriment, notamment en vitamines B6, B2 et B3. Des réponses métaboliques et physiologiques très variées et aussi les possibilités d'interactions avec certains médicaments limitent le champ d'expertise qui n'autorise pas d'allégations de santé pour les compléments alimentaires à base de L-tryptophane. [51]

Ces allégations de santé étaient :

- « Aide à maintenir une humeur positive et des bonnes fonctions cognitives »
- « Contribue à une relaxation optimale »
- « Aide à soutenir la relaxation, le bien-être physique et mental »
- « Contribue à maintenir un sommeil normal et sain » [49]

- **Exemples des compléments alimentaires**



Figure 33 : Granions L-Tryptophane



Figure 34 : Tryptocalm du Laboratoire Dissolvurol



Figure 35 : L-tryptophane du Laboratoire Vital'+

2.2. La mélatonine (N-acétyl-5-méthoxytryptamine)

2.2.1. Généralités

Sont nombreuses les fonctions et les structures du cerveau qui interviennent dans la régulation de notre rythme veille/sommeil.

Lorsqu'on s'intéresse aux neurotransmetteurs sécrétés par le cerveau, d'un côté on a les catécholamines et de l'autre, les indolamines. Les catécholamines, à savoir la dopamine et la noradrénaline sont indispensables dans la vigilance et l'éveil. Ils nous aident à démarrer la journée. Les indolamines, la sérotonine et la mélatonine jouent un rôle primordial dans l'endormissement et la qualité du sommeil.

La Mélatonine ou N-acétyl-5-méthoxytryptamine est une neurohormone fabriquée par la glande pinéale ou encore l'épiphyse situé dans le cerveau. Appelée « hormone du sommeil », elle contrôle notre horloge biologique.

La mélatonine a premièrement été identifiée chez les reptiles et les amphibiens par son rôle à changer de couleur. Il s'agit d'une hormone qui stimule la fabrication de la mélanine, en favorisant son agrégation. Elle est primordiale dans la pigmentation de la peau.

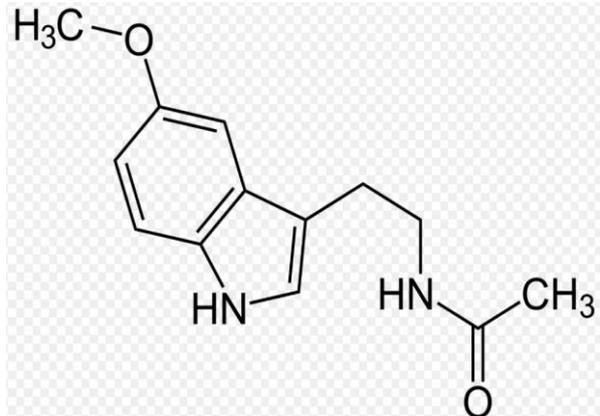


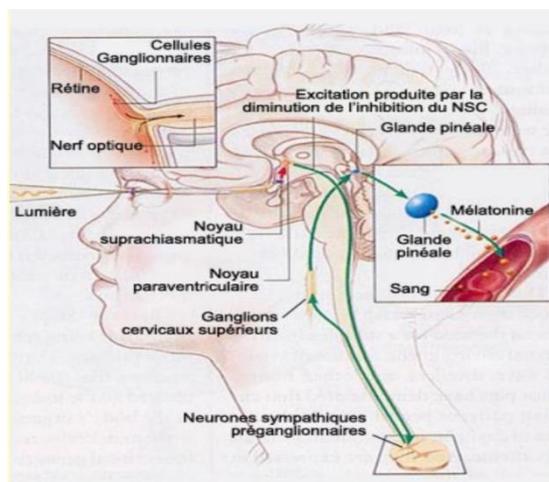
Figure 36 : La structure chimique de la mélatonine

L'importance de la mélatonine sur nos rythmes circadiens, sur notre sommeil et leurs conséquences a été découverte vers le milieu des années 1970 mais sa fonction antioxydante a été identifiée seulement en 1993. En 2000, le *New England Journal of Medicine* pouvait écrire « *le battage médiatique fait autour des pouvoirs quasi-miraculeux de la mélatonine a été un mauvais service rendu à l'étude de cette hormone, dont l'importance sur la santé humaine est réelle...* ». [56] [57]

2.2.2. La mélatonine en détail

On ne peut pas parler des rythmes circadiens sans passer par les noyaux suprachiasmatiques (ou NSC). Situés dans l'hypothalamus antérieur, ces deux noyaux renferment quelques dizaines de milliers de petits neurones chacun. Malgré leur rythme électrique et biochimique spontané, leurs activités dépendent de la lumière du jour ; c'est-à-dire qu'ils sont synchronisés via la voie rétino-hypothalamique.

L'anatomie et l'embryologie ont permis de montrer que certains neurones présents dans la glande pinéale ont la même origine que les photorécepteurs de la rétine des yeux. La lumière qui arrive à l'œil va envoyer deux types d'informations au cerveau, d'un côté, une information exclusivement visuelle et de l'autre, une information « non visuelle ». Il s'agit d'un repérage lumineux transmis par la mélanopsine, une protéine photosensible.



La lumière du jour excite l'activité du NSC que à son tour diminue celle du noyau paraventriculaire également localisé dans l'hypothalamus. Il s'agit une voie inhibitrice. Ensuite les axones du noyau paraventriculaire descendent jusqu'au niveau des cornes latérales de la moelle épinière où se trouvent les neurones sympathiques pré-ganglionnaires. Ces cellules vont exciter les neurones des ganglions cervicaux supérieurs dont les axones vont se projeter dans la glande pinéale. C'est une voie excitatrice.

Figure 37 : La connexion inhibitrice et les connexions excitatrices du NSC à la glande pinéale

On peut dire que la lumière du jour active la voie inhibitrice, qu'au bout de ligne diminue la production de la mélatonine par la glande pinéale. A l'inverse, au fur et à mesure que le soleil se couche la connexion inhibitrice va diminuer et laisser la place aux connexions excitatrices que vont augmenter la sécrétion de la mélatonine dans la glande pinéale. Indiqué en vert sur le schéma ci-haut on voit toutes ces connexions.

L'énergie lumineuse est transformée en influx nerveux par la glande pinéale, c'est-à-dire qu'elle convertit cette énergie lumineuse en message hormonal, sous forme de la mélatonine.

On a récemment découvert que la mélanopsine est dotée de la capacité à conserver l'empreinte lumineuse, autrement dit, elle se souvient d'une exposition précédente qui est nécessaire au maintien du rythme circadien.

La glande pinéale est considérée comme le troisième œil par plusieurs mouvements philosophiques, notamment par Madhyama-màrga.

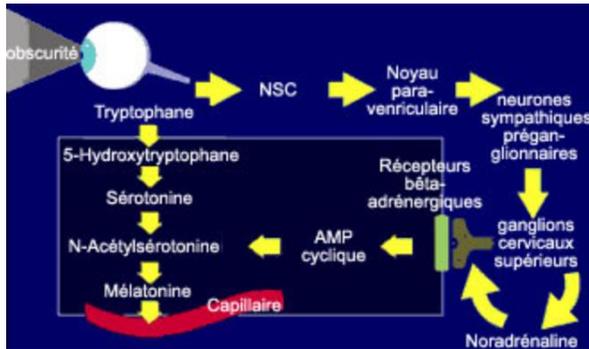
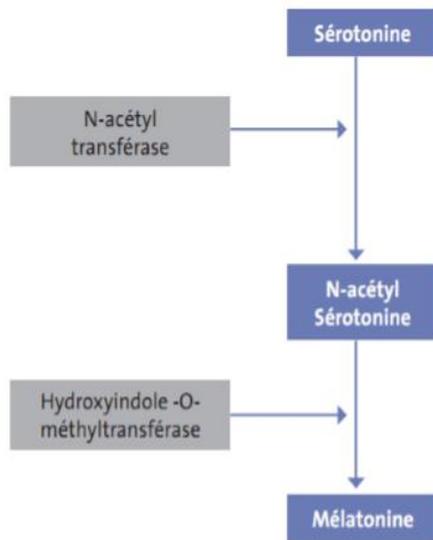


Figure 38 : Synthèse de la mélatonine

La noradrénaline est le chef d'orchestre de l'activité de la glande pinéale. En se fixant sur les récepteurs bêta-adrénergiques, une cascade de seconds messagers est activée. Cette cascade fait intervenir l'adényl cyclase et son produit AMP cyclique qui intervient dans l'élaboration de mélatonine à partir de son précurseur, le tryptophane. [56] [57]



La synthèse de la mélatonine se fait en deux temps : en journée le tryptophane est transformé en sérotonine, un neurotransmetteur fondamental stocké dans la glande pinéale. La nuit, la sérotonine va être acétylée puis méthylée pour donner la mélatonine qui sera déversée dans la circulation sanguine pour atteindre des organes ou des cibles. [58]

Figure 39 : Synthèse à partir de la sérotonine

Il s'agit d'une neurohormone de durée de vie très courte : 20 à 40 minutes. Son pic est généralement obtenu lorsque la température corporelle est minime, disons vers 2 / 3 heures du matin (100 fois plus élevé qu'au cours de la journée). Au cours de la journée, son taux circulant est presque indétectable. Néanmoins, des variations individuelles existent au moment de sa synthèse, mais il est constant d'une nuit à l'autre chez une même personne.

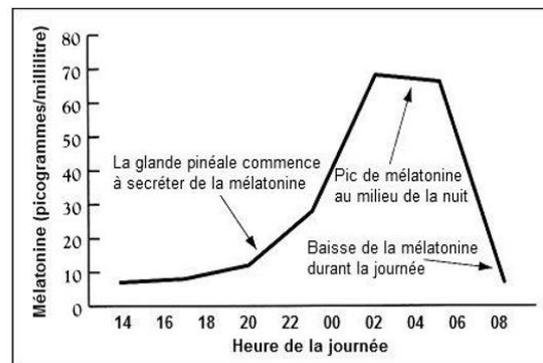


Figure 40 : Pic de la mélatonine

La glande pinéale évolue de l'âge de 1-2 ans jusqu'à la puberté. Chez les jeunes enfants cette hormone du sommeil est expressément abondante. Il paraît qu'elle inhibe le développement sexuel. Sa production est maximale à l'adolescence et diminue avec l'âge car à la puberté la taille de la glande pinéale se stabilise. [58]

2.2.3. Les effets physiologiques de la mélatonine

La mélatonine étant une hormone très lipophile, elle traverse très facilement les membranes cellulaires. Il existe de nombreux récepteurs à la mélatonine dans l'organisme, au niveau du cerveau et considérablement dans la zone gastro-intestinale, au niveau des muqueuses du colon, du caecum et de l'appendice.

Cette hormone de la nuit impliquée dans les cycles biologiques circadiens intervient également à d'autres niveaux de l'organisme.

- Elle intervient dans la régulation de la pression artérielle, sur la fluidification du sang ;
- Elle stimule le système immunitaire : super défenseur du système immunitaire ;
- Elle a un rôle anti-oxydant : elle neutralise les radicaux libres en limitant le vieillissement du corps... [59]

2.2.4. La mélatonine, en tant que médicament pour (re)trouver le sommeil

Comme on a vu précédemment, cette hormone est douée de plusieurs propriétés mais la plus marquante est son rôle dans l'alternance veille/sommeil.

Une étude réalisée en 2013 sur « *le suivi des patients atteints d'un handicap mental sévère débutant un traitement de mélatonine* » porté par le réseau Luciole et coordonné par Pr Patricia Franco (INSERM U 61028, Lyon), nous intéresse.

L'objectif de cette étude était de démontrer l'efficacité de la mélatonine sur les perturbations du sommeil chez les patients souffrant de maladie rare avec une déficience mentale sévère. Elle a été réalisée sur une population de 50 filles et garçons, enfants et adultes atteints d'un handicap mental sévère avec des troubles graves du sommeil et elle a permis d'analyser les effets de la mélatonine (base et circadin).

Les médecins qui suivent les patients ainsi que les parents ou les aidants ont rempli :

- « un questionnaire T1 » avant la première prise de mélatonine
 - « un questionnaire T2 » un à trois mois après le début du traitement par la mélatonine.
- Après deux ans d'étude, ils ont constaté une diminution expressive au seuil de 1% après un à trois mois de prise de la mélatonine par rapport à des troubles suivants :

- difficultés à s'endormir,
- temps entre le coucher et l'endormissement,
- difficultés à se rendormir la nuit après un réveil,
- éveil prolongé la nuit, jouant ou criant dans sa chambre,
- réveil le matin fatigué,
- éveil fréquemment et/ou prolongé la nuit.

La mélatonine non seulement réduit ces troubles mais elle augmente de manière significative la durée de sommeil de plus d'une heure pour 50% de la population, et de plus de 3 heures pour plus de 25% de la population étudiée. Cette augmentation de la durée du sommeil provient essentiellement des 21 patients âgés de moins de 6 ans.

En revanche, aucun lien n'a été établi entre la prise de la mélatonine et l'évolution entre T1 et T2 relatif à :

- l'heure du coucher ; les siestes en journée,
- la présence de mouvements répétitifs lors de l'endormissement,

- le sommeil agité (lorsque la personne bouge constamment dans son sommeil),
 - les difficultés de respiration pendant le sommeil,
 - la présence de pauses dans la respiration ou la recherche de respiration lors du sommeil,
 - le ronflement,
 - le bruxisme,
 - les cris pendant le sommeil sans réveil,
 - la difficulté à se réveiller le matin,
 - la somnolence en journée,
 - l'endormissement brutal de façon inattendue à l'école, au centre ou lors des activités,
 - le sommeil pendant le transport, de la maison au centre ou à l'école. [60]
- **La Mélatonine Circadin® 2mg**

Dans la prise en charge des certains troubles du rythme veille-sommeil des préparations à base de mélatonine sont utilisées en France hors AMM mais dans certains pays tels que les Etats Unis et le Canada, la mélatonine est en vente libre.

Dosé à 2 mg de mélatonine, Circadin® est un médicament sous forme de comprimés à libération prolongée, inscrit sur la liste I des substances médicamenteuses de 2009 à 2011, sur la liste II depuis l'arrêté du 23 septembre 2011 par le Ministre de la santé, Monsieur Xavier Bertrand. [62]



Figure 41 : Circadin® 2 mg

- Indications et modalités de prise

Chez les adultes : Cette forme médicamenteuse est indiquée en monothérapie pour le traitement à court terme de l'insomnie primaire, c'est-à-dire sans cause toxique, environnementale évidente, psychique ou somatique et caractérisée par un sommeil de mauvaise qualité chez des patients de 55 ans ou plus. Non remboursable dans les indications de l'AMM.

La posologie est de 2 mg (= un comprimé) une heure avant le coucher et après le repas.

Chez les enfants : L'agoniste des récepteurs à la mélatonine, Circadin® peut désormais être pris en charge dans le cadre de la recommandation temporaire d'utilisation (RTU) pour *les enfants âgés de 6 à 18 ans et traités pour un trouble du rythme veille-sommeil associé à des troubles développementaux et des maladies neurogénétiques comme le syndrome de Rett, le syndrome de Smith-Magenis, le syndrome d'Angelman, la sclérose tubéreuse ou des troubles du spectre autistique.*

Cette prise en charge par l'assurance maladie est limitée à 800 euros par patient et par an. D'après la RTU en pédiatrie, la prescription initiale de Circadin® est réservée aux pédiatres, neurologues et psychiatres. Le renouvellement peut être fait par tout médecin.

La posologie est de 4 à 6 mg (= 2 à 3 comprimés), une heure avant le coucher et après le repas. L'installation du traitement se fait par palier en fonction de l'efficacité et de la tolérance : 2 mg par jour pendant une semaine, puis 4 mg par jour pendant une semaine, puis 6 mg par jour.

Chez les enfants qui ont des difficultés à avaler, les comprimés peuvent être divisés en 2 ou en 4, écrasés et mélangés à de l'eau. [63] [64]

2.2.5. Précautions d'emploi

Comme nous l'avons vu précédemment, cette hormone de sommeil possède d'autres propriétés et intervient dans la modulation du système immunitaire et de l'humeur, dans la motricité intestinale et dans la régulation de la température corporelle. Elle est également douée des propriétés vasoconstrictrice, vasodilatatrice et pro-inflammatoire.

Pour donner suite à des signalements des effets indésirables liés à la consommation de compléments alimentaires à base de mélatonine, l'ANSES a publié dans son rapport du 23 février 2018, des recommandations liées à la consommation des compléments alimentaires à base de mélatonine.

« L'analyse des cas signalés et de la littérature scientifique amène l'Agence à recommander aux personnes souffrant de maladies inflammatoires ou auto-immunes, aux femmes enceintes et allaitantes, aux enfants, aux adolescents et aux personnes devant réaliser une activité nécessitant une vigilance soutenue et pouvant poser un problème de sécurité en cas de somnolence de ne pas consommer de mélatonine sous forme de compléments alimentaires.

Pour les personnes épileptiques, asthmatiques, souffrant de troubles de l'humeur, du comportement ou de la personnalité ou suivant un traitement médicamenteux, la consommation de compléments alimentaires contenant de la mélatonine doit être soumise à un avis médical.

En l'absence de données suffisantes sur les effets à long terme de la consommation de mélatonine, l'Agence recommande de limiter la prise de ces compléments alimentaires à un usage ponctuel.

L'Agence recommande plus généralement aux consommateurs de prendre conseil auprès d'un professionnel de santé avant de consommer des compléments alimentaires et de signaler à son médecin la prise de compléments alimentaires. » [66] [67]

2.2.6. Les interactions médicamenteuses

Après de nombreuses études sur le rapport efficacité : la tolérance est en faveur de la mélatonine à courte terme. Ces données n'incluent pas les personnes âgées de plus de 65 ans, polyopathologiques ni polymédicamentés. Vu les risques d'interactions, elle doit être utilisée avec prudence chez les insuffisants rénaux et chez les diabétiques. Elle est déconseillée chez les insuffisants hépatiques, car étant métabolisés par les cytochromes P450 (CYP A12 principalement) on a des risques d'interactions médicamenteuses (avec les psychotropes, hormones stéroïdes, antivitamines K).

Même avec un SMR faible dans son indication, elle limite le recours aux hypnotiques et aux BZD, elle est dépourvue des effets d'accoutumance et de dépendance et « *C'est pourquoi la commission de la transparence a attribué à Circadin® un SMR suffisant pour une prise en charge par la collectivité, à titre provisoire. Le maintien de ce SMR est lié à l'évaluation de l'impact de Circadin® sur la consommation des hypnotiques de type benzodiazépines et apparentés, qui sera effectuée 18 mois après la date de prise en charge par l'Assurance maladie.* » [62]

2.2.7. Les effets indésirables

D'après l'étude que nous avons vue précédemment sur « *le suivi des patients atteints d'un handicap mental sévère, débutant un traitement de mélatonine* », les effets indésirables de la mélatonine comme : les douleurs abdominales (n=1) ; l'augmentation de l'agressivité (n=1) ; agitation nocturne/réveils nocturnes (n=2) ; endormissement trop rapide (10 à 15 minutes après la prise) (n=2) ; fatigue dans la journée (n=1) ; agitations des troubles du comportement (n=1) ont été cités pour 14% de la population. Ces effets restent peu fréquents.

D'autres effets indésirables tels que : douleurs des extrémités, prise de poids, ulcération buccale, hypertension artérielle, démangeaisons font partie des effets indésirables peu fréquents de la mélatonine. [60] [65]

2.2.8. Le statut réglementaire et les allégations de santé

En France la commercialisation des compléments alimentaires à base de mélatonine apportant moins de 2 mg par jour est autorisée. « *En France, la réglementation autorise la commercialisation de compléments alimentaires apportant moins de 2 mg de mélatonine par jour. Au regard de la variabilité du statut et des limites réglementaires encadrant l'usage de la mélatonine au sein de l'Union européenne, et en l'absence de données suffisantes sur l'innocuité de la consommation quotidienne de 2 mg de mélatonine, l'Agence s'interroge sur la place de la mélatonine sur le marché sous forme de complément alimentaire à des doses comparables à celles du médicament. Elle estime nécessaire qu'un cadre réglementaire harmonisé soit défini au niveau européen sur la base d'études de sécurité conduites pour des doses inférieures à 2 mg.* » [66] [67]

Le statut réglementaire de la mélatonine est différent en fonction des pays :

- en Lettonie, elle est autorisée dans les compléments alimentaires en-dessous de 2 mg par prise et par jour ;
- à Chypre, en Croatie, en Espagne, en Grèce, en Italie et en Pologne, elle est autorisée dans les compléments alimentaires jusqu'à 1 mg par prise et par jour ;
- En Belgique, les produits contenant plus de 0,3 mg de mélatonine ou plus par prise et par jour sont considérés comme médicaments par fonction ;
- En Allemagne, les produits contenant 0,28 mg de mélatonine ou plus par prise et par jour sont considérés comme médicaments par fonction ;
- La mélatonine n'est pas autorisée dans les compléments alimentaires au Danemark, en République Tchèque, au Royaume Uni, en Slovénie et en Suisse ;

- Au Canada, la mélatonine est homologuée comme ingrédient de produit de santé naturel ;
- Aux États-Unis, la mélatonine, quel que soit son dosage, est considérée comme un ingrédient de complément alimentaire. [67]

Exemples d'allégations de santé autorisées par l'EFSA et la Commission européenne en 2012 pour les compléments alimentaires contenant de la mélatonine, après examen des données scientifiques :

- « La mélatonine contribue à atténuer les effets du décalage horaire »
L'allégation ne peut être utilisée que pour une denrée alimentaire contenant au moins 0,5 mg de mélatonine par portion quantifiée. L'allégation peut être utilisée si le consommateur est informé que l'effet bénéfique est obtenu par la consommation d'au moins 0,5 mg juste avant le coucher le premier jour du voyage et les quelques jours suivant le jour d'arrivée à destination.
- « La mélatonine contribue à réduire le temps d'endormissement »
L'allégation ne peut être utilisée que pour une denrée alimentaire contenant 1 mg de mélatonine par portion quantifiée. L'allégation peut être utilisée si le consommateur est informé que l'effet bénéfique est obtenu par la consommation de 1 mg de mélatonine avant le coucher. [69] [67]

Exemples d'allégations de Santé non autorisées car les preuves scientifiques ont été jugées insuffisantes pour les experts de l'EFSA :

- « La mélatonine contribue à réduire les effets du décalage horaire »
- « La mélatonine contribue à réguler le rythme circadien »
- « La mélatonine contribue à améliorer le cycle veille-sommeil »
- « La mélatonine contribue à améliorer la qualité du sommeil »
- « La mélatonine facilite l'endormissement naturel » [70]

• **Exemples de compléments alimentaires**



Figure 42 : Mélatonine, Super Mélatonine et Mélatonine liquide du Laboratoire Solgar

Figure 43 : Arkorelax Mélatonine du Laboratoire Arkopharma

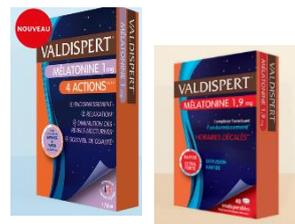


Figure 45 : Mélatonine 1 mg, 1,9 mg du Laboratoire Valdispert



Figure :44 : Granions Mélatonine et Granions Sondor+ du Laboratoire Granions

2.3. L-5 HTP (L-5-Hydroxytryptophane)

Le L-5-Hydroxytryptophane est un précurseur du tryptophane. Il s'agit d'une substance que le corps fabrique à partir du tryptophane présent dans des nombreux aliments. Il sert de base à la synthèse de la sérotonine. Il est utilisé dans le traitement des nombreux troubles neurologiques, notamment le syndrome des myoclonies de Lance et Adams (L-5-HTP = oxitriptan=Levotonine®). Il est extrait à partir de *Griffonia simplicifolia* (une plante africaine).

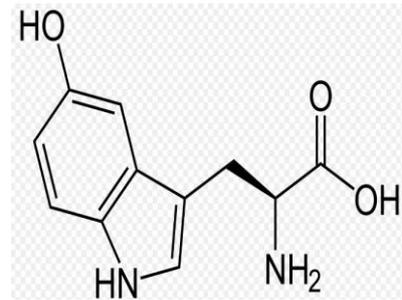


Figure 46 : La structure chimique du L-5-Hydroxytryptophane

Nous le verrons plus en détail dans la partie 4.

2.4. L-Théanine (L-5-N-éthylglutamine)

2.4.1. Généralités

Provenant principalement de la Chine, le thé est une substance végétale, ordinairement utilisé comme boisson. Une simple tasse de thé correspond à un mélange complexe de plus de 500 substances actives dont les protéines, les lipides, les sucres, certains polyphénols et des acides aminés. Parmi ces acides aminés on retrouve la L-Théanine.



Figure 47 : Le thé vert

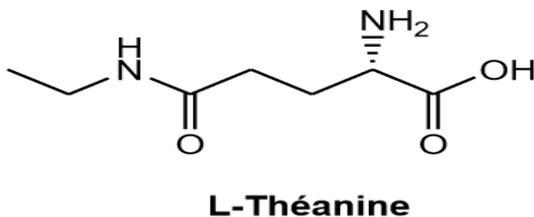


Figure 48 : La structure chimique de la L-Théanine

La L-théanine fait partie des principaux acides aminés qu'on retrouve dans le thé vert. Elle représente 1 à 2 % du poids total des feuilles. La L-théanine participe à des nombreuses activités physiologiques et pharmacologiques de l'organisme grâce à sa capacité à traverser la BHE. [78]

2.4.2. La L-Théanine en détail

Présente principalement dans les feuilles du thé (*Camellia sinensis* et d'autres genres de *Camellia*), la L-théanine, représentée par la figure 48, est un acide aminé naturel découvert en 1949 par un japonais. L'autre seule source naturelle de la L-théanine est celle des champignons *Xerocomus*.

Apporté par l'alimentation, la L-théanine, de structure similaire à celle de la glutamine, est absorbée dans le tractus gastro-intestinal via les systèmes de transport commun à la glutamine. Elle se retrouve dans le sang et traverse la BHE grâce au système de transport « L », qui a une affinité pour les acides aminés neutres analogues de la leucine. Les

concentrations des acides aminés neutres tels que le tryptophane, la phénylalanine diminuent de façon importante en cas de fortes doses de L-théanine administrée. Elle se retrouve dans le cerveau environ une heure après son ingestion. Son pic est obtenu 5 heures après et elle sera éliminée en une journée par les urines.

La L-théanine est synthétisée dans le thé à partir de l'acide glutamique et d'éthylamine sous l'action de l'enzyme théanine synthétase. [78]

2.4.3. Les effets physiologiques de la L-Théanine

La L-théanine intervient dans de nombreux mécanismes physiologiques et pharmacologiques. Par exemple, elle peut réduire la pression artérielle, elle module et inhibe la prolifération des cellules cancérogènes. Nous allons surtout nous intéresser à ces effets sur le taux des neurotransmetteurs et dans la réduction du stress moral et physique.

2.4.3.1. Effet de relaxation

Depuis l'antiquité, on dit que la consommation du thé vert procure un état de relaxation et de bien-être. Cet état de détente est dû à la théanine qui est également responsable du goût du thé vert.

Un test bénévole a été réalisé chez 8 étudiants âgés de 18 à 22 ans (Yamamoto et al, 1999) . Les étudiants ont été séparés en deux groupes selon leurs niveaux d'anxiété. Un groupe présentant une anxiété forte et l'autre faible. Le test consistait à prendre par voie orale, une solution de théanine une fois par semaine à une heure fixe dans la journée pendant deux mois. Ensuite, on a mesuré et analysé les ondes cérébrales pendant 60 minutes après la prise. Les résultats ont montré qu'une dose de 200 mg de théanine dans 100 ml d'eau produit des ondes cérébrales de type « alpha » (indice de relaxation) dans les régions occipitales et pariétales du cerveau. C'est bien la preuve que la théanine favorise la relaxation chez les humains.[79]

2.4.3.2. Effet sur les neurotransmetteurs

La L-théanine augmente de façon importante la concentration du tryptophane dans le cerveau mais en revanche, elle diminue celle de la sérotonine et de l'acide 5-hydroxyindole acétique. Cette diminution de la sérotonine est due à l'augmentation de sa dégradation et à la diminution de sa synthèse. [78]

2.4.4. La L-théanine dans l'anxiété et le stress

La L-théanine favoriserait la relaxation mentale et soulagerait la sensation de fatigue. En réponse à un stress psychologique ou physiologique elle réduirait le rythme cardiaque. Elle procure un état de détente sans somnolence.

2.4.5. La L-théanine dans les insomnies

La L-théanine, même sans avoir un effet sédatif, améliore la qualité du sommeil qui devient plus profond sans augmenter sa durée.

2.4.6. Les modalités de prise

Comme nous l'avons vu précédemment, la L-théanine est un acide aminé présent dans le thé, dont l'activité sur le cerveau permet un effet relaxant et une diminution du stress physique et mental. Ceci a été démontré par des scientifiques japonais. Une dose de 200 mg de L-théanine par jour est nécessaire pour obtenir ces effets.



Figure 49 : Une tasse de thé [49] [78]

Pour information, une dose de 200 mg de L-théanine correspond à 3 à 5 tasses de thé vert.

2.4.7. Les effets indésirables

Dépasser une dose de 200 mg par jour de L-théanine est sans danger pour l'organisme étant donné que le surplus est éliminé par les urines. Pas d'effets secondaires rapportés mais peu d'études.

• Exemples des compléments alimentaires



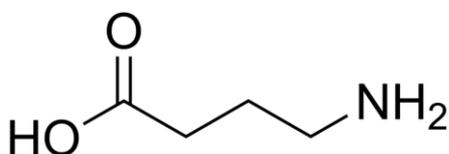
Figure 50 : Laboratoire Solgar : L-théanine 150 mg*



Figure 51 : Laboratoire Natural Factors : L-théanine 125mg

2.5. Acide gamma-aminobutyrique (GABA)

2.5.1. Généralités



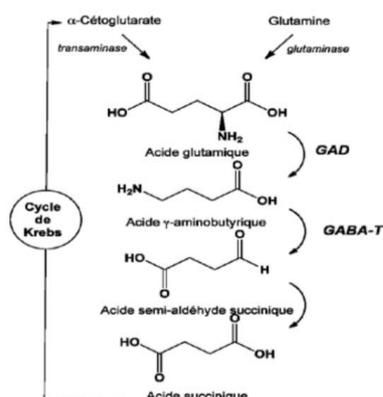
L'acide gamma-aminobutyrique fait partie des acides aminés de structure simple comme on voit dans la figure 52 mais primordial dans le monde vivant. C'est le principal neurotransmetteur inhibiteur du SNC à l'âge adulte et excitateur du développement embryonnaire chez l'homme. Il contrebalance les effets excitateurs du glutamate.

Figure 52 : La structure chimique du GABA

L'existence du GABA dans le cerveau a été portée pour la première fois par en 1950 par E. Roberts et S. Fränkel mais c'est seulement en 1956 qu'ils laissent croire une relation directe

ou indirecte entre le GABA et la conduction de l'influx nerveux. T. Hayashi et K. Nagai dans la même année laissent supposer qu'il pourrait s'agir une action inhibitrice sur l'activité électrique du cerveau. [82]

2.5.2. Le GABA en détail



La synthèse du GABA s'effectue au niveau des cytoplasmes des cellules à partir de l'acide glutamique. Elle fait intervenir des enzymes et des cofacteurs tels que la vitamine B6. Sa dégradation s'opère dans les mitochondries des cellules gliales. Le tout constitue le cycle de Krebs.

Figure 53 : La synthèse du GABA

Ce neurotransmetteur, fabriqué par l'organisme à partir de l'acide glutamique ou apporté par l'alimentation une fois libéré au niveau d'une synapse, va se fixer sur ces récepteurs post-synaptiques. Il existe des récepteurs GABA-A et GABA-B. On va s'intéresser à son récepteur GABA-A, c'est la même cible que les BZD qui potentialisent l'effet inhibiteur du GABA. Le GABA se fixe sur son récepteur GABA-A ce qui provoque l'entrée des ions chlorure dans la cellule, y induisant une hyperpolarisation (excès de charges négatives). Ainsi, il contrebalance les effets excitateurs du glutamate. Un déséquilibre entre ces deux neurotransmetteurs est impliqué dans l'épilepsie ou ischémie cérébrale. [82]

2.5.3. Les sources alimentaires du GABA

Le GABA est un acide aminé non protéinogène. Il procure un effet calmant, en se fixant à son récepteur il ralentit le rythme de nos nerfs. C'est la « zenitude » de notre cerveau, il apporte la stabilité.

Le GABA est présent en faibles concentrations dans un certain nombre de source alimentaire. Les aliments dont la teneur en GABA est la plus élevée sont les poissons gras tels que le maquereau et le saumon.

Le Dr Eric Braverman, spécialiste de la chimie du cerveau et auteur du livre intitulé « *The Edge Effect : Achieve Total Health and Longevity with the Balanced Brain Advantage, explains* » (« atteindre une santé et longévité totales grâce à l'avantage équilibré du cerveau ») a énuméré une liste de sources alimentaires qui contiennent l'acide glutamique qui forme la glutamine dans le corps, précurseur du GABA. La L-glutamine est un acide aminé très riche dans le plasma sanguin et le tissu musculaire. Cette liste comprend (par ordre décroissant) : les amandes, les noix, les bananes, le foie du bœuf, les brocolis, le riz brun, le flétan, les lentilles, l'avoine, les agrumes, la pomme de terre, les grains entiers... [83]

Le GABA est retrouvé en faibles concentrations (moins de 10 mg/100 g) dans de nombreux aliments, notamment dans les légumes, les champignons, la pomme de terre, le miel ou les produits fermentés.

Il n'agit pas d'un nutriment essentiel car dans les situations normales il est synthétisé naturellement par l'organisme.

2.5.4. Les effets physiologiques et les indications du GABA

Le GABA, un neurotransmetteur naturel qui freine la transmission des signaux nerveux et impliqué dans nombreux processus physiologiques et pharmacologique mais nous allons retenir deux effets principaux.

2.5.4.1. L'effet relaxant du GABA

Comme nous l'avons vu précédemment le GABA a les mêmes cibles que les médicaments tels que les barbituriques et les BZD. Certains chercheurs pensent que ce messenger chimique servirait entre autres à contrôler la peur et l'anxiété, qui se manifestent par une surexcitation neuronale. Les BZD vont aider le GABA à diminuer l'activité nerveuse. On parle d'un anxiolytique naturel. Nous sommes calmes et détendus grâce au GABA, mais lorsque son taux est très bas, des troubles anxieux, des palpitations, une agitation et une augmentation de la pression artérielle peuvent apparaître.

La synthèse des endomorphines, molécules impliquées dans le bien-être et l'euphorie, libérées après l'effort physique ou après un rapport sexuel est induite par le GABA.

Le GABA est la molécule chimique qui nous permet de décontracter nos muscles, ainsi, lorsque nous sommes stressés, le taux de GABA est bas et nos muscles ne peuvent pas se décontracter et ceci se manifeste par des spasmes et des douleurs musculaires.

Ce neurotransmetteur de la détente et de relaxation est utilisé dans les troubles anxieux. [84] [85]

Le GABA joue un rôle dans le stockage et l'extinction de la peur. Sur le plan thérapeutique, il s'agit d'un anxiolytique naturel sans effet de somnolence, dépendance ni accoutumance. Le déficit GABAergique a été mise en évidence dans les troubles anxieux et dans la dépression majeure. Selon cette hypothèse, les modulateurs des récepteurs GABA peuvent servir de nouveaux antidépresseurs. [86]

2.5.4.2. L'effet sur l'endormissement

Le GABA ralentit le rythme cardiaque, l'activité cérébrale et provoque un relâchement des muscles. Il ralentit le fonctionnement de l'organisme. Il peut être utilisé dans les troubles du sommeil car il apporte le calme nécessaire à l'endormissement. [85]

2.5.5. Précautions d'emploi, modalités de prise et effets indésirables

Plusieurs études sur le GABA souffrent de lacunes méthodologiques. Les études réalisées sur les sujets ont été petites et de courte durée.

Une étude en *cross-over* contre le placebo a été réalisée chez 25 volontaires par administration aigue de 200 mg de GABA par voie orale sur le stress (Abdou et al / ...2006). Cette étude ne fait état d'aucun effet secondaire de ce produit mais il n'est pas mentionné que ces effets aient été recherchés.

La dose serait de 100 à 200 mg de GABA par voie orale pour avoir les effets calmants. Mais il ne semble pas avoir de dose minimum établie dans la littérature.

Ne pas associer avec les BZD car risque de somnolence. [87]

2.5.6. Le GABA et les compléments alimentaires

Des études *in vitro* ont montré que le GABA passe par les cellules épithéliales intestinales par un système de transport actif. En 2001, les chercheurs ont démontré qu'il existe un transport d'efflux dans la barrière hémoméningée qui a pour but de renvoyer le GABA dans la lumière du vaisseau sanguin. Pour ces chercheurs, c'est inutile d'en prendre par voie orale vu qu'elle ne passe pas la barrière. Une efficacité de la prise par voie orale prouve bien que la barrière n'est pas fonctionnelle. [88]

Comment c'est possible d'avoir un effet anxiolytique avec la GABA s'il ne passe pas la barrière ? Peut-être un effet indirect ?

C'est la question que posent Boonstra et ses collaborateurs. Dans leur rapport, ils mentionnent l'effet du microbiote dans l'anxiété et l'humeur. Selon eux, l'effet du GABA ne passe pas le système nerveux entérique (considéré comme le second cerveau). Certaines probiotiques produisent du GABA et ont une activité calmante. Barret et ses collaborateurs ont également démontré que certaines souches probiotiques, secrètent ce neurotransmetteur en présence de glutamate/glutamine.

Cette théorie reste encore à être prouvée. [89] [90]

Actuellement, le niveau des connaissances ne permet pas de démontrer que l'effet du GABA est dû à un mauvais fonctionnement de la barrière hémoméningée. En revanche, la biodisponibilité d'un complément alimentaire est controversée à cause de manque de données humaines.

L'utilisation du GABA en complément alimentaire reste secondaire car son passage à travers la barrière hémoméningée est très controversée. Il ne présente pas de danger mais son efficacité est douteuse.

En cas de besoin en supplémentation du GABA, on pourrait utiliser les racines de Valériane, dont les principes actifs modulent le GABA et améliorent l'anxiété, les difficultés à s'endormir et le sommeil. D'autres plantes telles que la Mélisse, la Passiflore, l'Ashwagandha peuvent renforcer l'action du GABA. On verra dans la partie 4.

- **Exemples de compléments alimentaires**



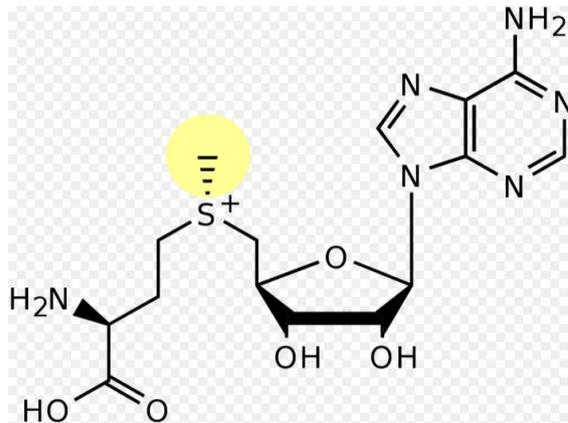
Figure 54 : GABA 500 mg du Laboratoire Solgar



Figure 55 : GABA du Laboratoire Vital'+

2.6. **S-Adénosyl-L-Méthionine (SAME)**

2.6.1. **Généralités**



La S-adénosyl-L-méthionine est un dérivé de la méthionine qui se forme naturellement dans l'organisme, principalement dans le foie et elle est fabriquée synthétiquement sous forme de supplément. Cette molécule se trouve dans presque tous les liquides et tissus de notre corps. Elle sert de cofacteur à des nombreuses réactions biochimiques. La SAME est impliquée dans plusieurs mécanismes physiologiques et pharmacologiques, notamment dans la dépression, que l'on verra plus tard. [94] [95]

Figure 56 : La structure chimique de la SAME

2.6.2. **La S-Adénosyl-L-Méthionine en détail**

La SAME résulte d'une réaction catalysée par une enzyme, la méthionine adénosyl transférase entre la méthionine et une molécule d'ATP, conduisant à l'activation du groupement chimique méthyle (CH₃). On estime que 6 à 8 grammes de SAME sont fabriqués chaque jour par le foie, cela correspond à la moitié de la méthionine ingérée.

La synthèse naturelle de la SAME conduit uniquement à sa forme active, à savoir son isomère *S,S* tandis que sa synthèse chimique amène à un mélange racémique équilibré des deux isomères : *S,S* et *R,S*.

Elle intervient dans trois réactions enzymatiques qui sont vitales pour le métabolisme cellulaire (représentées par le schéma ci-dessous) :

- **la méthylation** : la SAME intervient comme donneuse des groupements méthyles à différents stades du métabolisme des neurotransmetteurs tels que : la sérotonine, la dopamine, la norépinephrine et les catécholamines (l'adrénaline et la noradrénaline), des hormones, des protéines, des phospholipides, des acides nucléiques et de certains

médicaments. L'activation des enzymes qui interviennent dans le métabolisme des neurotransmetteurs peut expliquer le rôle de la SAmé sur l'humeur chez les patients présentant des troubles affectifs que l'on verra plus tard.

- la trans-sulfuration : son implication dans les réactions de méthylation amène à la formation d'homocystéine qui par la suite peut être utilisée par le foie pour la synthèse du glutathion. Le glutathion joue un rôle essentiel dans les défenses antioxydantes cellulaires.
- l'aminopropylation : elle sert de source des groupements aminopropyles au moment de la fabrication des polyamines, produisant de la spermidine puis la spermine à partir de la putrescine. Elles interviennent dans la croissance et la prolifération cellulaire.

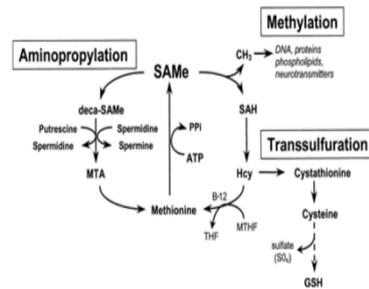


Figure 57 : Les réactions enzymatiques de la SAmé

Comme on vient de voir la SAmé intervient dans des réactions impliquant le transfert des groupement chimiques qui amène à la production des nouvelles molécules, modulant le fonctionnement des protéines ou régulant l'expression des gènes en interagissant avec les acides nucléiques de l'ADN. Elle occupe une voie centrale de précurseur de nombreuses réactions fondamentales pour le fonctionnement cellulaire et de l'organisme entier. [97]

2.6.3. Les effets physiologiques de la SAmé

La SAmé est connue par son efficacité contre les troubles hépatiques, elle aurait un effet de protection hépatique et de détoxification. Elle est également connue par ses effets bénéfiques contre l'arthrose mais nous, on s'intéresse à son effet sur les troubles de l'humeur.

2.6.3.1. L'effet antidépresseur

Malgré son mécanisme inconnu, la SAmé aurait un effet majeur dans l'élévation de l'humeur chez les patients déprimés. Ces effets positifs ont été observés au cours des études comparatives réalisées par George Papakostas et ses collègues de l'université Harvard auprès d'un petit groupe de 73 patients présentant divers types de dépression qui n'avaient pas été améliorés par des antidépresseurs. Une amélioration constante de l'humeur est obtenue avec une dose intraveineuse de 200 à 400 mg par jour ou avec une dose orale de 1600 mg par jour de ce composé, pendant une durée allant jusqu'à 6 semaines, comme déterminée par l'échelle d'évaluation d'Hamilton.

Des études montrent que la SAmé à une dose parentérale de 75 à 400 mg serait plus efficace qu'un placebo et aussi efficace que les antidépresseurs tricycliques. L'association

de la SAME avec un autre agent (miansérine, beta-2 agonistes, clomipramine) raccourcit la période de latence et améliore la réponse par rapport à l'autre médicament utilisé seul. D'après ces études, la SAME utilisée en complément d'un traitement antidépresseur devrait être étudiée car elle réduit le délai de réponse en particulier chez les patients suicidaires. On peut dire que la SAME administrée par voie orale et combinée à un antidépresseur donne des résultats encourageants, à confirmer, car ces études montrent des faiblesses méthodologiques (voie IV ou IM, durée insuffisante...). [95] [97]

2.6.4. Les indications et les modalités de prise

Les compléments alimentaires de S-Adénosyl-L-Méthionine sont indiqués dans les dépressions, troubles hépatiques et l'arthrose.

Dans la prise en charge de la dépression, une dose quotidienne parentérale de 200 à 400 mg est administrée pendant 15 à 20 jours. La thérapie orale est dans la gamme de doses allant de 400 à 1600 mg/jour. [95]

2.6.5. Les effets indésirables et les contre-indications

Les études réalisées ont montré que la SAME est très bien tolérée chez les patients déprimés et que les effets indésirables sont assez rares. Quelques patients ont développé une anxiété. Néanmoins, le passage de la dépression à l'hypomanie a été observé chez certains patients atteints de troubles bipolaires, c'est pour cela qu'elle reste contre indiquée chez les patients souffrant de psychose maniaco-dépressive. Elle doit être utilisée avec prudence chez les patients sous antidépresseurs car cela peut augmenter les taux de la sérotonine, responsable des effets indésirables comme la tachycardie et l'anxiété. [95] [98]

- **Exemples de compléments alimentaires**

Un organisme jeune et en bonne santé produit naturellement la SAME à partir de la méthionine. Néanmoins avec le vieillissement le corps semble moins capable de produire suffisamment de SAME. Les carences en vitamines B6 et B12 observées chez les patients atteints de dépression pourraient entraîner une diminution de la synthèse de la SAME et l'installation d'un état dépressif, d'où l'intérêt de la SAME en complément alimentaire pour atténuer ces perturbations. [99]

On la trouve surtout sur internet notamment aux USA où ce traitement est très présent.



Figure 58 : SAME du Laboratoire Vital'+



Figure 59 : Sameplex du Laboratoire Effiplex

3. Les autres apports micro nutritionnels à privilégier

3.1. Les Vitamines dans les insomnies, les troubles anxieux et les troubles de l'humeur

3.1.1. La Vitamine B3 = Niacine = Acide nicotinique = Vitamine PP

3.1.1.1. Généralités

Comme nous avons vu précédemment 95% du tryptophane alimentaire est destiné à la synthèse des protéines et des 5% restants, 1% va servir à la fabrication de la sérotonine et 99% à la fabrication de la kynurénine qui conduit à la synthèse de l'acide cynurénique et de la niacine. Le tryptophane est un précurseur de la niacine.

La vitamine B3 regroupe deux composés : la nicotinamide et l'acide nicotinique. Ces deux composés ont les mêmes activités biologiques en tant que vitamines. Cependant, utilisés dans les compléments alimentaires à des doses très élevées, ils ont des usages très différents.

Dans le corps, la niacine participe à la synthèse de deux enzymes : NAD⁺ (nicotinamide adénine dinucléotide) et du NADP⁺ (nicotinamide adénine dinucléotide phosphate). Elles interviennent dans la première étape de la biosynthèse des catécholamines et dans la transformation du tryptophane en sérotonine.

3.1.1.2. Les actions

La vitamine B3 intervient dans des nombreux processus métaboliques de l'organisme, qui font d'elle une vitamine très importante, notamment dans la production de l'énergie à partir des nutriments, dans l'athérosclérose mais dans notre cas, nous nous intéressons à son rôle dans le fonctionnement normal du système nerveux. Elle est nécessaire à la transformation du tryptophane en sérotonine.

3.1.1.3. L'apport de la vitamine B3 et les modalités de prise

14 mg chez l'homme et 11 mg chez la femme, correspondent aux apports nutritionnels recommandés pour les adultes par l'EFSA pour la niacine. Son absorption est meilleure lorsqu'elle est prise pendant les repas.

En cas de déficience d'apport sévère, des doses allant de 500 à 1000 mg sont parfois nécessaires. L'usage médical de la niacine nécessite des doses très élevées, supérieur aux apports nutritionnels conseillés et même à l'apport maximale tolérable, jusqu'à 3000 mg par jour.

3.1.1.4. Les contre-indications

L'utilisation de l'acide nicotinique à des doses élevées reste contre-indiquée chez les patients présentant des problèmes rénaux et hépatiques, chez les diabétiques, en cas d'excès d'acide urique, chez les femmes enceintes et allaitantes.

3.1.1.5. Les interactions médicamenteuses

De nombreuses interactions médicamenteuses existent entre l'acide nicotinique et les traitements contre l'hypertension artérielle, le diabète de type 2, les anticoagulants, les problèmes cardiaques, l'épilepsie et l'excès du cholestérol.

Pour tous ces motifs, l'utilisation de l'acide nicotinique à des fins thérapeutiques doit se faire obligatoirement sous un suivi médical.

3.1.1.6. Les effets indésirables

Les maux d'estomac, les démangeaisons, les maux de tête, les bouffées de chaleur, le diabète et les problèmes hépatiques font partie des effets indésirables de l'acide nicotinique à forte doses.

Des nausées et vomissements, de la diarrhée et des maux de tête sont des effets indésirables provoqués par le nicotinamide.

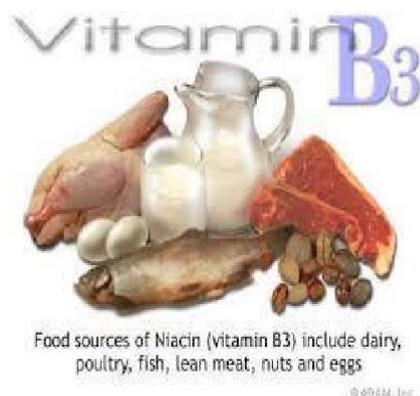
[102]

3.1.1.7. Les sources alimentaires de la Vitamine B3

La vitamine B3 se trouve surtout dans les viandes (en particulier les volailles), les abats (en particulier le foie), les charcuteries, les poissons, les fruits de mer les produits laitiers, les légumes, la levure de bière.

Selon l'enquête INCA2 (2006-2007) les principales sources alimentaires de la vitamine B3 des adultes français sont les produits carnés (volaille et gibier : 14,7%, viande : 13,5%, charcuterie : 8,9%) ensuite le pain et les produits de panification sèche (7,2%) et enfin les poissons (6,4%)

Figure 60 : Sources de la vitamine B3



L'apport en vitamine B3 est exprimé en équivalent niacine (EN) à partir des teneurs en niacine préformé (1 mg niacine = 1 mg EN) et en tryptophane (1 mg niacine= 60 mg de tryptophane) des aliments. [103]

3.1.1.8. Les allégations de santé

Depuis 2012, les autorités européennes ont validé les allégations de santé des aliments et des compléments alimentaires contenant de la vitamine B3. Ainsi, ces produits peuvent prétendre, entre autres, à contribuer :

- *au fonctionnement normal du système nerveux,*
- *aux fonctions physiologiques normales...*

« **si et seulement si** ces produits contiennent au moins 3,2 mg de vitamine B3 (niacine) pour 100 g, 100 ml ou par emballage si le produit ne contient qu'une portion. »

Dans les compléments alimentaires, il s'agit le plus souvent du nicotinamide car il est mieux toléré.

[102]

- **Exemples de compléments alimentaires**



Figure 61 : Laboratoire Nutrixeal :
vitamine B3*(niacinamide)



Figure 62 : Vitamin B-3 500 mg
du Laboratoire Vitamintrend

3.1.2. La Vitamine B6

3.1.2.1. Généralités

La vitamine B6 correspond à une famille de six composés : le pyridoxal (PL), la pyridoxine (PN), la pyridoxamine (PM) et leurs dérivés 5-phosphate : PLP, PNP et PMP, respectivement. Dans les tissus des végétaux, on trouve principalement la PNP et la PN et dans les animaux le PLP et le PMP. Le PLP agit comme cofacteur des nombreuses réactions notamment des décarboxylases qui interviennent dans la synthèse des neurotransmetteurs. La pyridoxine est le composé le plus couramment utilisé. [103]

3.1.2.2. Les actions

La Vitamine B6 contribue au métabolisme énergétique normal. Elle intervient dans le métabolisme du glycogène et des acides aminés de même que dans la synthèse de l'ADN, à la formation des globules rouges, à la régulation de l'action hormonale. Parmi tous ces rôles, nous nous intéressons à son implication dans le fonctionnement normal du système nerveux. Elle participe à la synthèse des nombreux messagers chimiques, par exemple la transformation du tryptophane en sérotonine ou à la formation de la mélatonine à partir de la sérotonine, à la synthèse du GABA, voire à la synthèse normale de la SAME, de la cystéine et au métabolisme normal de l'homocystéine et dans la synthèse des catécholamines. Les concentrations les plus élevées de cette vitamine se trouvent dans le cerveau. [106]

Pour info : Une étude réalisée en 2018 par le Dr Denholm Aspy, de l'École de psychologie de l'université d'Adélaïde (Australie) et publiée dans le Perceptual and Motor Skills, met en évidence l'implication de la vitamine B6 dans les souvenirs de nos rêves. Cette étude

a été réalisée sur 100 personnes montrent que la prise d'une dose de la vitamine B6, à savoir entre 100 à 200 mg avant d'aller au lit améliore la capacité des personnes à se souvenir de leurs rêves par rapport à un placebo. [107]

3.1.2.3. Les apports et les carences

Les apports nutritionnels conseillés en vitamine B6 pour les adultes sont de 1,8 mg par jour pour l'homme et de 1,5 mg par jour pour la femme. Les doses prescrites sont habituellement de 35 à 140 mg par jour. L'EFSA a considéré en 2006 que la limite maximale de consommation pour les adultes est de 25 mg/jour.

Les carences en vitamine B6 se voient principalement en cas d'insuffisance rénale sévère, des maladies chroniques de l'intestin et d'alcoolisme. Elles provoquent une anémie, des gerçures des lèvres, une inflammation de la bouche, des troubles oculaires, et une faiblesse musculaire.

Les femmes enceintes, les adolescents ainsi que les personnes âgées peuvent présenter un déficit de cette vitamine que l'on ne synthétise pas. Ils peuvent être amenés à prendre des compléments alimentaires pur compenser ces déficits.

Elle peut être proposée pour renforcer l'immunité des personnes âgées du fait d'une alimentation insuffisante, dans la prévention des maladies cardiovasculaire.

Les études sur son efficacité dans le syndrome prémenstruel et l'immunité des personnes âgées restent insuffisantes. [106]

3.1.2.4. Les effets indésirables

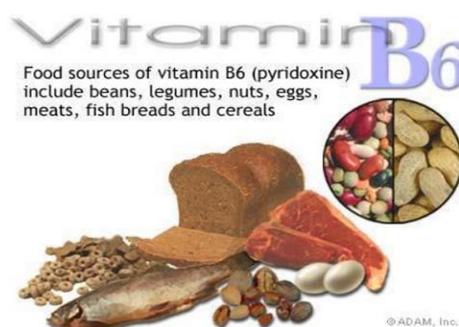
Des effets indésirables tels que nausées, vomissements, pertes de sensibilité au niveau des orteils et des doigts, perte de l'appétit sont observés avec des doses très élevées, de plus de 500 mg par jour de la vitamine B6. [106]

3.1.2.5. Les sources alimentaires de la vitamine B6

Cette vitamine soluble, que l'on ne fabrique pas est répandue dans l'alimentation. Elle est présente principalement dans les viandes, plus précisément dans les abats (foie de bœuf, de veau, de porc et de volailles), les poissons ainsi que dans les sources végétales (les légumes, les céréales amylicés, les dérivés du soja, les fruits sauf les agrumes).

Figure 63 : Sources alimentaires de la vitamine B6

Au vu de l'enquête INCA2 les sources prédominantes de la vitamine B6 pour les adultes français restent la viande (10,4%), les volailles (8,1%), les légumes (8,3%), les fruits (8,1%), les pommes de terre (7,7%), la



charcuterie (5,5%), les pains et produits de panification (5,3%) et les céréales de petit-déjeuner (5,2%). [103]

3.1.2.6. Les allégations de santé

Les allégations de santé pour les aliments et les compléments alimentaires à base de la vitamine B6, ont été validées par les autorités européennes en 2012. Ces produits peuvent prétendre, entre autres, à contribuer :

- au fonctionnement normal du système nerveux,
- aux fonctions mentales normales...

« **si et seulement si** ces produits contiennent au moins 0,21 mg de vitamine B6 (pyridoxine) pour 100 g, 100 ml ou par emballage si le produit ne contient qu'une portion.

Par contre, les aliments et les compléments alimentaires contenant de la vitamine B6 (pyridoxine) ne peuvent **PAS**, entre autres, prétendre améliorer l'humeur chez les femmes. Ces revendications d'effet sont désormais interdites pour les aliments et les compléments alimentaires contenant de la vitamine B6 (pyridoxine). » [106]

- Exemples de compléments alimentaires



Figure 64 : Vitamine B6 du Laboratoire Vitall'+



Figure 65 : Vitamine B6 du Laboratoire D. Plantes

- Exemples de médicaments : Becilan® ; Vitamine B6 Richard® et Pyridoxine Renaudin®

3.1.3. La Vitamine B9 = acide folique = folates = vitamine M

3.1.3.1. Généralités

La Vitamine B9 est un terme qui regroupe d'un côté, les folates, aussi appelées ptéroylpolyglutamates (molécules comprenant d'un à sept résidus glutamates reliés en chaîne au glutamyl constitutif) qui correspondent à la forme naturelle de la vitamine B9 présente dans l'alimentation et de l'autre côté, l'acide folique (forme oxydée du monoglutamate) qui correspond à la forme synthétique que l'on trouve dans les compléments alimentaires et dans les aliments enrichis.

Le tétrahydrofolate ou THF est la forme réduite des folates qui correspond à la forme active de la vitamine B9. Il s'agit des donneurs de groupements méthyles indispensables à la synthèse des acides nucléiques et au métabolisme des acides aminés. [103]

3.1.3.2. Les actions

Nombreux sont les champs d'action de la vitamine B9 : elle participe à la multiplication des cellules et à la régulation des gènes ; à la formation des cellules du sang ; au bon fonctionnement du système immunitaire ; au renouvellement de la paroi de l'intestin et de la peau. La vitamine B9 est « la vitamine de la femme enceinte » car elle a un rôle protecteur contre les malformations congénitales du tube neural chez le fœtus. Dans le cas présent nous nous intéressons plutôt à son implication dans la synthèse des substances chimiques participant au bon fonctionnement du cerveau. Elle intervient dans la synthèse de la mélatonine à partir de la sérotonine. Les vitamines B9 et B12 sont étroitement liées, il s'agit de deux cofacteurs indispensables dans la synthèse des catécholamines par l'intermédiaire de la SAME.

3.1.3.3. Les apports et les carences

Les apports nutritionnels pour les adultes retenus par l'EFSA sont de 330 µg de folates par jour chez les hommes et de 300 µg chez les femmes.

Pour info : « Chez les femmes enceintes, l'apport nutritionnel conseillé est de 400 µg (0,4 mg) de folates par jour, équivalents à 200 µg d'acide folique. Les recommandations officielles du ministère de la Santé sont une prescription systématique chez toute femme en âge de procréer qui a un désir de grossesse : quatre semaines avant la conception et jusqu'à huit semaines après celle-ci. La dose prescrite est de 400 µg par jour, sauf chez les femmes qui ont déjà porté un fœtus atteint de malformation du système nerveux pour lesquelles la dose prescrite est de 5 mg par jour.

Dans le cas d'un traitement médicamenteux contre l'anémie, des doses d'environ 5 à 15 mg par jour sont habituellement prescrites ».

Les réserves dans l'organisme étant faibles, les carences peuvent apparaître surtout chez les alcooliques, les personnes atteintes des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, notamment avec la prise de certains médicaments contre les cancers et les infections. Ces carences se traduisent par une anémie, une fatigue, des crampes musculaires, des maux de tête, le spina bifida chez le fœtus. [110]

Le lien entre un statut faible en vitamine B9 et la symptomatologie dépressive a été démontré par quelques études, notamment l'amélioration des effets antidépresseurs avec une supplémentation en acide folique. [111]

3.1.3.4. Les précautions à prendre

Il s'agit d'une vitamine hydrosoluble, donc le risque de surdosage est faible, cependant des effets indésirables comme les troubles gastro-intestinaux, les troubles du sommeil ont été signalés avec des doses supérieures à 5mg par jour.

Les anticancéreux et les médicaments opérant contre les microbes ou les bactéries vont agir en privant de folates les microbes. De cette manière, l'efficacité de ces médicaments

est diminuée avec la prise de l'acide folique. Elle affecte aussi l'efficacité des certains antiépileptiques. [110]

3.1.3.5. Les sources alimentaires de la vitamine B9

La vitamine B9 est apportée essentiellement par les abats (le foie), les légumineuses, les légumes à feuilles, la levure de bière et le germe de blé. Conformément à l'INCA2, les sources majeures de l'acide folique pour les adultes français, sont les légumes (20,1%), les pains et produits de panification (10,4%), les fruits (9,4%), les fromages (5,9%) et les ultra-frais laitiers (5,2%). [103]

3.1.3.6. Les allégations de santé

D'après l'EFSA « Ces produits peuvent, entre autres, prétendre à contribuer :

- *Aux fonctions mentales normales,*

Si et seulement si ces produits contiennent au moins 30 microgrammes de vitamine B9 (acide folique ou folates) pour 100 g, 100 ml ou par emballage si le produit ne contient qu'une portion.

De plus, les suppléments alimentaires apportant au moins 400 microgrammes d'acide folique par portion journalière peuvent prétendre augmenter le statut maternel en folates, dans l'optique de réduire le risque d'apparition d'anomalies du tube neural chez le fœtus. Les consommatrices doivent être informées du fait que la population visée est les femmes en âge de procréer et que l'effet bénéfique est obtenu par la consommation journalière de 400 microgrammes d'acide folique, au moins un mois avant la conception et jusqu'à trois mois après la conception.

L'acide folique est proposé sous forme de médicaments et de compléments alimentaires dans la prévention des maladies cardiovasculaires et certains cancers. » [110]

- **Un exemple de complément alimentaire**



Figure 68 : Vitamine B9 du Laboratoire Solgar

- **Exemples de médicaments**



Figure 66 : Acide folique C.C.D®
du Laboratoire C.C.D



Figure 67 : Fertifol® du Laboratoire EFFIK

3.1.4. La Vitamine B12 = Cobalamine

3.1.4.1. Généralités

Sous le terme de vitamine B12, on trouve une famille de molécules de couleur rouge vif à base de cobalt dont la plus courante est la cyanocobalamine. Ces molécules sont capables d'être converties en deux coenzymes qui sont actives chez l'homme : la méthylcobalamine et la 5-déoxyadénosyl-cobalamine. La méthylcobalamine est impliquée dans le transfert de méthyle du 5-méthyl-tétrahydrofolate (métabolite de la vitamine B9) et la 5-déoxyadénosyl-cobalamine intervient dans le métabolisme du propionate dans la mitochondrie.

La Vitamine B12 provient des bactéries, elle est présente dans les aliments d'origine animale, liées à des protéines. Les produits d'origine végétale sont démunis de vitamine B12 biodisponible, néanmoins certains produits après avoir subi une fermentation bactérienne en contiennent en très faibles quantités, c'est le cas de la bière.

Notre organisme a une réserve de la vitamine B12 dans le foie ce qui signifie qu'on n'est pas obligé d'en consommer quotidiennement. [103]

3.1.4.2. Les actions

Ayant un rôle essentiel, la vitamine B12 participe à des nombreux processus physiologiques indispensables à la vie. Elle contribue à la synthèse de l'ADN et des acides gras, à la production de l'énergie, au métabolisme de toutes les cellules reproductrices, entre autres, à la formation des globules sanguins, des protéines, des nerfs, sans oublier sa participation dans la synthèse des neurotransmetteurs, notamment dans la production de la mélatonine à partir de la sérotonine et dans la synthèse des catécholamines. Ainsi, elle intervient dans le bon fonctionnement du système nerveux central.

La vitamine B9 et la vitamine B12 ont des métabolismes étroitement liés. Il s'agit de deux cofacteurs intervenant dans la synthèse des catécholamines et des neurotransmetteurs. La

vitamine B12 est primordiale pour le fonctionnement de la B9, car cette dernière nécessite une grande quantité de B12 pour fonctionner. Un défaut en vitamine B12 mène à une carence en folates. [115]

3.1.4.3. Les carences

Les micro-organismes, notamment les bactéries qui se trouvent dans le système digestif des animaux, sont les seules sources naturelles de la vitamine B12. Le corps humain possède aussi des bactéries productrices de la vitamine B12. Celles-ci se trouvent essentiellement dans les gros intestins, alors que la vitamine B12 est absorbée uniquement par l'intestin grêle. Cela explique pourquoi on trouve dans les selles des grandes quantités de la vitamine B12.

La vitamine B12 apportée par l'alimentation va être prise en charge par une protéine de transport, et son rôle est de créer une liaison avec la vitamine B12 et de la transporter là où l'organisme peut l'assimiler, c'est-à-dire vers l'intestin grêle.

Cette protéine de transport ou facteur intrinsèque ne peut assimiler en moyenne que 1,5 µg de la vitamine B12 par repas. Une faible quantité est absorbée par diffusion passive dans l'intestin grêle.

Comme on l'a vu précédemment, le foie a la capacité pour stocker des quantités non négligeables de la vitamine B12 (environ 2 à 5 mg) par l'intermédiaire de la transcobalamine, une protéine membranaire. Cette réserve peut suffire pour des mois voire des années entières.

Dans certains cas, le corps peut nécessiter des quantités supérieures de vitamine B12 et les carences peuvent apparaître. Les principales causes de carence en vitamine B12 sont :

- Les maladies de l'intestin grêle ou de l'estomac (irritation, infection, inflammation) provoquent une diminution de la fabrication du facteur intrinsèque ou la diminution de l'acidité, ce qui entraîne une perte de la valeur de la cobalamine. Ces troubles peuvent être responsables d'une réduction significative de la capacité d'assimilation de la vitamine B12 ;
- L'alimentation pauvre en cobalamine par exemple les végétariens, les végétaliens, l'anorexie, etc ;
- La consommation de drogues et d'alcool : leurs éliminations nécessitent de quantités importantes de la cobalamine et de surcroît, cela endommage le foie ;
- Certains médicaments : les traitements hormonaux à base d'œstrogènes, les inhibiteurs de pompe à protons, la metformine, les statines....
- Les parasites, l'âge, les maladies hépatiques, la consommation importante de sucre

Ces carences se manifestent par des différents symptômes comme une anémie, des fourmillements, une constipation entrecoupée de diarrhées, des troubles de l'humeur (nervosité, irritabilité, dépression), fatigue et chez les personnes âgées des troubles de mémoire et du raisonnement. [115]

3.1.4.4. Les apports journaliers et les précautions à prendre

Les références nutritionnelles établies par les différentes organismes nationaux et internationaux pour la vitamine B12 sont représentées par le tableau ci-dessous.

La majorité des agences ont établies leurs recommandations en se basant sur les liens entre les apports et marqueurs biologiques et sur la prévention des altérations hématologiques provoquées par une carence en vitamine B12.

On voit que les valeurs établies par la DACH (institut allemand pour la nutrition) sont supérieures aux chiffres de l'AFSSA en 2001.

En 2015, l'EFSA a fixé ses chiffres en se basant sur quatre biomarqueurs car aucun biomarqueur n'est, à lui seul, suffisant pour refléter l'ensemble des fonctions métaboliques de la vitamine B12. Ainsi l'apport satisfaisant conseillé chez les hommes et les femmes de + de 18 ans est de 4 µg par jour.

	Afssa (2001)	D-A-CH (2015)	Efsa (2015)	IOM (1998)	NHMRC (2006)	NCM (2014)	OMS (2004)
Hommes							
Age	20-65	+ de 19	+ de 18	19-70	19-65	+ de 18	19-65
BNM	2	2	ND	2	2	1,4	2
Référence populationnelle	2,4	3	4*	2,4	2,4	2	2,4
Femmes							
Age	20-54	19-50	+ de 18	19-50	19-50	+ de 18	19-50
BNM	2	2	ND	2	2	1,4	2
Référence populationnelle	2,4	3	4*	2,4	2,4	2	2,4

* Apport satisfaisant
ND : Non défini

Figure 69 : Bilan des références nutritionnelles (µg/jour) pour la vitamine B12

Selon l'EFSA, il n'y a pas de limite supérieure de sécurité d'apport alimentaire en raison de l'absence de toxicité et de carcinogénicité aux doses considérées. Etant une vitamine hydrosoluble, l'excès de la cobalamine est éliminé dans l'urine. Dans le cas d'utilisation de la cobalamine sous forme injectable, des rares réactions allergiques cutanées comme les rougeurs et les démangeaisons sont possibles mais elles sont le plus souvent provoquées par les excipients. [103]

3.1.4.5. Les sources alimentaires de la Vitamine B12

Comme nous l'avons vu antérieurement, la vitamine B12 est présente dans les sources d'origine animale. Elle est également présente à la surface des fruits et légumes sauvages, non lavés et crus qui, pour des questions de santé, ne sont pas recommandés. De ce fait, on peut dire qu'il s'agit de la seule vitamine absente des fruits et des légumes. Elle est présente dans le système digestif des micro-organismes, se trouve dans les abats (20,1%), dans les poissons gras de mer (14,4%), dans les fromages (7%), la volaille et le gibier (5%), d'après INCA2. Elle est présente également dans les produits laitiers et les œufs, les fruits



de mer

Conseil Pratique : La vitamine B12 est sensible à la chaleur et donc nettement réduite en cas de cuisson à haute température. En guise d'ordre de grandeur, une cuisson de seulement 2 minutes réduit de 30% la teneur en vitamine b12 d'un aliment. Par conséquent, les aliments riches en vitamine B12 ne doivent idéalement pas être cuits, sautés ou rôtis à haute température.

Figure 70 : Sources alimentaires de la vitamine B12 et conseil pratique [103] [115]

3.1.4.6. Les allégations de santé

En 2012, Les autorités de santé européennes (EFSA, European Food Safety Authority et la Commission européenne) ont validé certaines allégations santé des aliments et des compléments alimentaires contenant de la vitamine B12. « *Ces produits peuvent prétendre, entre autres, contribuer :*

- *au fonctionnement normal du système nerveux,*
- *aux fonctions mentales normales...*

si et seulement si ces produits contiennent au moins 0,38 microgrammes de vitamine B12 (cobalamine) pour 100 g, 100 ml ou par emballage si le produit ne contient qu'une portion ». [116]

Dans certains cas, on peut avoir recours à des compléments alimentaires pour palier un risque ou une carence en vitamine B12. Dans les compléments alimentaires, la dose moyenne est de 12 µg par jour. La vitamine B12 existe sous forme de comprimés, gélules, ampoules buvables et injectables. Dans les compléments alimentaires, elle existe seul ou en association avec d'autres vitamines.

- **Exemples de compléments alimentaires**



Figure 71 : Vitamine B12 1000 µg du Laboratoire Metagenics



Figure72 : Methylcobalamine, Vitamine B12 et Vitamine B12 liquide du Laboratoire Solgar

- **Exemples de médicaments :** Vitamine B12 Gerda® ; Vitamine B12 Lavoisier®, etc.

3.2. Les minéraux dans les insomnies, les troubles anxieux et les troubles de l'humeur

3.2.1. Le magnésium

3.2.1.1. Généralités

Oublié des chercheurs et des études cliniques jusque dans les années 1970, le magnésium est un minéral indispensable au bon fonctionnement de l'organisme. Deuxième cation intracellulaire après le potassium, il est le cofacteur de plus de 300 réactions métaboliques, comme la synthèse des neurotransmetteurs, des glucides, des protéines, des acides nucléiques, des lipides. Il est primordial à certaines actions spécifiques dans des multiples organes du système neuromusculaire et cardiovasculaire. Ce minéral exerce

un rôle important dans le stress, il a un effet sédatif sur le plan nerveux. L'organisme n'étant pas capable d'en fabriquer, il doit puiser le magnésium dans l'alimentation. Ainsi une alimentation pauvre en magnésium peut avoir des répercussions sur la santé de l'individu. On parle d'un minéral qui peut être prescrit par un médecin, conseillé par le pharmacien ou à la demande spontanée d'un patient. Bien que médicaments à base du magnésium ne soient plus remboursés, des nombreux médicaments et compléments alimentaires sont disponibles. Il occupe une place importante à l'officine. [119]

3.2.1.2. Le Magnésium en détail

Représenté par « Mg^{2+} », le magnésium est un cation divalent, de numéro atomique 12, une masse molaire atomique de 24,3 g/mol. On parle du quatrième cation le plus important de l'organisme après le calcium, le potassium et le sodium et en même temps le deuxième cation intracellulaire le plus important après le potassium. [120]

3.2.1.2.1. Brève résumé sur le métabolisme du magnésium

- **L'absorption**

Deux mécanismes interviennent dans l'absorption du magnésium dans l'intestin grêle :

- Un mécanisme de diffusion passive selon lequel le magnésium sous sa forme ionique et l'eau passent à travers les jonctions serrées. Il s'agit du mécanisme principal ;
- Et un mécanisme de diffusion active qui fait intervenir des transporteurs spécifiques. C'est la voie transcellulaire. Lorsqu'on peut, c'est mieux de répartir la prise du magnésium au cours de la journée, de façon à augmenter la quantité totale assimilée car cette voie est saturable.

La quantité du magnésium présente dans le bol alimentaire va conditionner son absorption. Des facteurs tels que la présence de glucides, de fibres, de triglycérides à chaîne moyenne, de fer, de protéines, de la vitamine B6, de l'acidité gastrique, la sécrétion d'hormone parathyroïdienne ou encore la vitamine D sont des facteurs favorisant l'absorption du magnésium. A l'inverse, l'alcool, le calcium, une alimentation riche en graisses auront un impact négatif sur son absorption. On considère que seulement 30% du magnésium ingéré traverse la barrière intestinale. Le magnésium peut lui-même influencer l'absorption de certains médicaments, dans ce cas, un intervalle entre la prise d'un complément alimentaire en magnésium et le médicament doit être respecté. [119] [121]

- **La distribution**

Le corps humain à l'âge adulte, contient environ 25 g de magnésium. [103] 99% du magnésium est intracellulaire et se trouve distribué entre le tissu osseux (50-60%), les muscles (20-30%), les tissus mous (20%) tandis que seulement 1% du magnésium est extracellulaire, et il peut être sous forme libre ou associé. Cette répartition explique pourquoi le dosage sanguin du magnésium n'est pas révélateur d'éventuelles carences. [122]

- **L'élimination**

Le rein est le principal organe qui intervient dans l'élimination du magnésium. En effet, il est impliqué dans l'homéostasie. En cas de carence, la majorité du magnésium sera absorbée par l'anse de Henlé. Le magnésium non absorbé est éliminé par voie fécale, par la bile, par les sécrétions intestinales et pancréatiques. Il peut également être éliminé par la sueur, les menstruations. 25 mg du magnésium sont secrétés par jour dans le lait maternel, pendant les six premiers mois de l'allaitement. La prise de diurétiques, l'alcool, les corticoïdes, les catécholamines (stress), l'hypercalcémie, l'hypophosphatémie, l'hypokaliémie sont des facteurs qui augmentent son excrétion rénale. [119] [123]

3.2.1.3. Les actions du magnésium : rôle dans les troubles du système nerveux

On parle d'un minéral ubiquitaire qui s'implique dans de nombreux processus biologiques. Il a un rôle primordial au sein de l'organisme dans la globalité et au sein de la cellule elle-même. Nous allons étudier les différents rôles du magnésium.

- Le magnésium et la production de l'énergie : il est essentiel dans les réactions d'utilisation ou de stockage de l'énergie cellulaire, en effet il s'agit d'un cofacteur capital à la bêta-oxydation, à la glycolyse, au cycle de Krebs et à la phosphorylation oxydative qui amène à la synthèse de l'ATP ;
- Le magnésium au sein du système cardiovasculaire : en moyenne 25% du magnésium se trouve dans les muscles où il va s'opposer à l'action du calcium au niveau de la troponine permettent la relaxation des fibres musculaires ; lors de la transmission neuromusculaire, il empêche la libération de l'acétylcholine ;
- Le magnésium et la fonction osseuse : des études ont montré qu'un déficit en magnésium peut être impliqué dans l'apparition de l'ostéoporose par une diminution du pH ;
- Le magnésium et le métabolisme glucidique : le magnésium augmente la sensibilité de l'insuline pour le glucose, ainsi une carence en magnésium est associée à une résistance à l'insuline ;
- Rôle dans l'équilibre électrolytique : interaction avec le calcium et le potassium. [119]

Nous allons maintenant nous intéresser à ces effets dans les troubles du système nerveux.

3.2.1.3.1. Le magnésium et les insomnies

De nombreuses personnes souffrent des problèmes d'insomnies, avec des difficultés à s'endormir, des réveils multiples ou une sensation de sommeil non réparateur. Cette situation augmente encore plus avec l'âge. Le rôle du magnésium peut être considérable dans ces symptômes car les insomnies font partie des symptômes d'un manque de magnésium. Sans oublier que le manque de sommeil est également un facteur de stress qui peut diminuer la capacité de concentration.

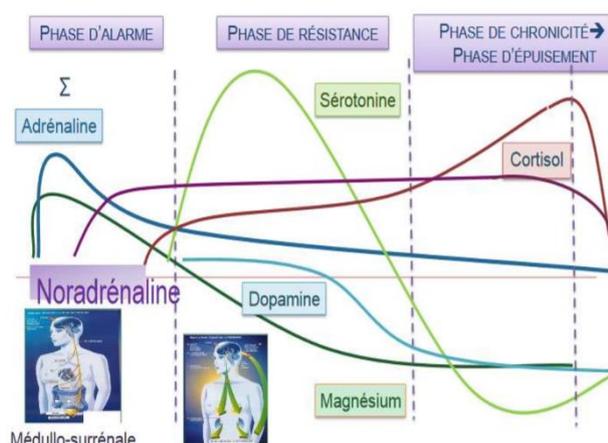
Une étude sur la supplémentation en magnésium en cas d'insomnies a été réalisée chez les personnes âgées. Selon cette étude, le magnésium augmente la qualité du sommeil ainsi que le temps d'endormissement. [124]

En l'état actuel des connaissances, le mécanisme d'implication du magnésium dans la régulation du sommeil n'est pas encore défini mais on connaît son rôle « calmant » car il permet la relaxation des muscles et diminue la nervosité en favorisant le sommeil. Il s'agit d'un bon élément pour traiter ces troubles en complément bien sûr de règles hygiéno-diététiques.

3.2.1.3.2. Le magnésium et les troubles anxieux

En 1956, Hans Selye décrit le « syndrome général d'adaptation » reparté en trois phases : alarme, résistance et épuisement. (Figure 73). Le système nerveux sympathique s'active lors de la phase d'alarme. L'adrénaline et la noradrénaline sont sécrétées et vont être à l'origine d'une accélération du rythme cardiaque, de la tension artérielle.... Devant une situation de stress, l'adrénaline va provoquer un influx de calcium responsable de l'augmentation du rythme cardiaque et de la contraction musculaire. Pendant cette phase, la cellule nécessite une bonne quantité d'énergie sous forme d'ATP, une quantité non négligeable de magnésium sera nécessaire. Si ce phénomène se poursuit, on obtient une augmentation de la sécrétion du cortisol. Cette hormone, le cortisol, va occasionner divers processus apportant de l'énergie, c'est la phase de la résistance. Pendant la phase d'épuisement, les réserves sont épuisées, la sécrétion des neurotransmetteurs diminue. L'organisme ne peut plus s'adapter.

Figure 73 : Les trois phases du "syndrome général d'adaptation" au stress



Lors d'un stress chronique, l'organisme se met dans un état d'hypervigilance avec une hypersécrétion de catécholamines augmentant l'élimination rénale du magnésium. Les hormones thyroïdiennes et les corticoïdes viennent accentuer encore plus ce déficit. Plus le stress est intense et durable dans le temps, plus le manque en magnésium sera important et plus la sensibilité au stress de l'organisme sera augmentée. Donc, le manque de magnésium intensifie cette réponse au stress et comme nous l'avons déjà abordé, le stress augmente les pertes de magnésium. Il s'agit donc d'un véritable cercle vicieux.

La figure 74 schématise ce processus.

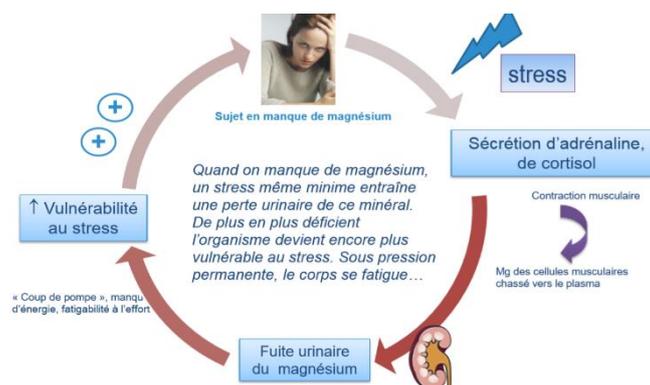


Figure 74 : Le magnésium et la vulnérabilité au stress

3.2.1.3.3. Le magnésium et les troubles de l'humeur

Comme nous l'avons vu précédemment, en cas de manque en magnésium, le passage en phase d'épuisement est plus rapide. Le lien entre le magnésium et l'apparition des troubles de l'humeur a fait l'objet de plusieurs études. Il existe un lien entre la dépression et un faible apport en magnésium, notamment chez les jeunes adultes (Tarleton et Littenberg, 2015). [126]

Il faut savoir qu'une forte consommation en magnésium n'empêche pas l'apparition des troubles de l'humeur. Cependant en cas d'un faible apport, les risques sont plus importants. Ce minéral intervient dans les différentes voies de signalisation et de transmission neuronale et il a également un rôle dans la perméabilité membranaire. Du fait de son rôle inhibiteur et bloquant des récepteurs NMDA (N-Méthyl-D-Aspartate) il peut avoir une influence dans ces troubles. [127]

Comme nous avons vu, ces troubles sont liés à un déséquilibre de certains neurotransmetteurs et le magnésium intervient dans la synthèse des neurotransmetteurs. Il a un impact direct sur le système nerveux.

Chez les personnes souffrant des troubles de l'humeur une supplémentation en magnésium peut s'avérer opportune. De plus, il réduit les symptômes de ces troubles notamment les insomnies et les troubles anxieux.

3.2.1.4. Les apports nutritionnels conseillés

Les apports en magnésium se font avant tout par l'alimentation. Les apports nutritionnels conseillés sont définis à : 6 mg/kg/jour. [128] Les valeurs de référence sont estimées par l'ANSES, environ 360 mg pour les femmes et 420 mg pour les hommes. [129] Différents éléments vont influencer ces apports. Il faut prendre en compte l'âge de l'individu, l'activité physique, le stress, la situation physiopathologique. Les apports conseillés pour la population générale devront donc être adaptés à chaque individu.

Fondées sur différentes études, les apports conseillés ont évolué dans le temps et selon les pays, ainsi différentes recommandations ont été établies. (Figure 75)

Les apports adéquats pour l'EFSA en 2015 sont de 300 mg par jour pour les femmes et 350 mg par jour pour les hommes. Ces recommandations font suite à une demande de la Commission Européenne.

	EFSA	Allemagne Autriche Suisse	Conseil Nordique des Ministres	OMS/FAO	AFSSA
Âge	2015	2015	2014	2004	2001
MOIS	7-11	4-12	6-11	7-12	7-12
ANNEE	80	60	80	54	75
1	170	80	85	60	80
2	170	80	120	60	80
3	230	80	120	60	80
4	230	120	120	76	130
5	230	120	120	76	130
6	230	120	200	76	130
7	230	170	200	100	200
8	230	170	200	100	200
9	230	170	200	100	200
10	GARÇON 300 FILLE 250	230 250	280 280	230 220	280 280
11	GARÇON 300 FILLE 250	230 250	280 280	230 220	280 280
12	GARÇON 300 FILLE 250	230 250	280 280	230 220	280 280
13	GARÇON 300 FILLE 250	310 310	280 280	230 220	410 370
14	GARÇON 300 FILLE 250	310 310	350 280	230 220	410 370
15	GARÇON 300 FILLE 250	400 350	350 280	230 220	410 370
16	GARÇON 300 FILLE 250	400 350	350 280	230 220	410 370
17	GARÇON 300 FILLE 250	400 350	350 280	230 220	410 370
18	GARÇON 350 FILLE 300	400 350	350 280	230 220	410 370
19	HOMME 350 FEMME 300	400 350	350 280	260 220	410 370
>20	HOMME 350 FEMME 300	400 310	350 280	260 220	420 360
< 25	HOMME 350 FEMME 300	400 310	350 280	260 220	420 360
>25	HOMME 350 FEMME 300	350 300	350 280	260 220	420 360
>31	HOMME 350 FEMME 300	350 300	350 280	260 220	420 360
>65	HOMME 350 FEMME 300	350 300	350 280	224 190	420 360
FEMME ENCEINTE					
<19	300	350	280	220	400
>19	300	310	280	220	400
ALLAITEMENT					
	300	390	280	270	390

EFSA : Autorité Européenne de Sécurité des Aliments
 OMS : Organisation Mondiale de la Santé
 FAO : Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture
 AFSSA : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments

Figure 75 : Recommandations des apports en magnésium

3.2.1.5. Les carences en magnésium

Les patients ne présentent pas souvent des symptômes en cas de déficience. Néanmoins l'irritabilité, la fatigue, le stress ou les crampes, les palpitations, voire des insomnies, font partie des symptômes les plus mentionnés.

Au niveau musculaire, des contractures musculaires anormales, des crampes de l'estomac, des tremblements, des douleurs au cou ainsi qu'une contraction du muscle supérieur de la lèvre peuvent apparaître. Au niveau cardiaque, des palpitations ou la tachycardie peuvent être observées. Au niveau psychique, de l'anxiété, de la fatigue, des troubles du sommeil ainsi que des troubles de l'humeur peuvent apparaître. S'ajoutent des manifestations dermatologiques telles qu'une peau sèche et les phanères abimés.

De nombreux facteurs sont à l'origine de ces déficits en magnésium (alimentation, environnement, pathologies, médicaments, addiction). Il est donc important de savoir les repérer afin de garantir une prise en charge optimale du patient.

3.2.1.6. Les modalités de prise

La posologie sera à adapter en tenant compte les besoins du patient et en respectant les recommandations officielles. Le pharmacien joue un rôle important car un questionnaire semble nécessaire pour une bonne prise en charge. De ce fait plusieurs facteurs sont à prendre en compte : les habitudes alimentaires, les pathologies, l'âge....

Si possible, il est préférable de répartir les prises au cours de la journée pour maximiser l'absorption. On peut commencer par une forte dose et diminuer en fonction du ressenti du patient. Généralement, les symptômes disparaissent assez rapidement mais il est préférable de continuer la supplémentation. La plupart du temps lors d'un déficit simple, le traitement dure trois mois mais la durée est à adapter.

3.2.1.7. Les effets indésirables

Les effets indésirables les plus mentionnés sont :

- Les diarrhées : ces diarrhées sont la plupart du temps sans danger et sont réversibles. Afin de les éviter, il est conseillé de fractionner les prises, les prendre en mangeant et favoriser les compléments contenant les sels les moins laxatifs ;
- Les douleurs abdominales sont généralement associées aux diarrhées ;
- Les réactions allergiques sont rares.

3.2.1.8. Les contre-indications

La voie rénale étant la principale voie d'élimination du magnésium, la supplémentation est contre indiquée en cas d'insuffisance rénale, car elle peut amener à une hypermagnésémie (nausées, faiblesse musculaire, perte d'appétit, troubles cardiaques...). [130]

3.2.1.9. Les interactions médicamenteuses

	DCI	Spécialités
Immunosuppresseur	Ciclosporine	NEORAL® SANDIMMUN®
	Tacrolimus	ADOPORT® ADVAGRAF® MODIGRAF® PROGRAF®
Diurétique de l'anse	Furosémide	LASILIX®
	Bumétanide	BURINEX®
Diurétique thiazidique	Hydrochlorothiazide	ESIDREX®
Antibiotique aminoside	Gentamicine	Injectable
	Amikacine	Injectable
Antiviral	Foscarnet	FOSCAVIR® Injectable
Antileishmanien et trypanocide	Pentamidine	PENTACARINAT® Injectable
Antimycosique	Amphotéricine B	FUNGIZONE® Injectable
Inhibiteurs de la pompe à protons	Esomeprazole	INEXIUM®
	Lansoprazole	LANZOR®
	Oméprazole	MOPRAL®
	Pantoprazole	INIPOMP®
	Rabéprazole	PARIET®
Biphosphonate	Acide pamidronique	OSTEPAM solution pour perfusion
Anticancéreux	Cisplatine	CISPLATYL Solution pour perfusion
	Carboplatine	Solution pour perfusion
Anticorps monoclonal, antinéoplasique	Cetuximab	ERBITUX solution pour perfusion
Œstrogènes	Contraceptifs oraux, traitement hormonal de substitution	
Laxatifs	Notamment en cas d'abus	

Certains médicaments peuvent perturber la magnésémie. Le pharmacien joue un rôle important dans le repérage des interactions médicamenteuses surtout lors d'un traitement chronique.

Certains médicaments peuvent diminuer la concentration du magnésium (*Figure 76*), le plus souvent par l'augmentation de l'élimination rénale. Les inhibiteurs de la pompe à protons peuvent provoquer une hypomagnésémie lors d'une utilisation prolongée (au moins trois mois). [131]

Figure 76 : Les médicaments responsable d'une hypomagnésémie

D'autres médicaments peuvent conduire à une hypermagnésémie comme le Theralite®, le Moduretic® (= amiloride, épargneur de potassium + hydrochlorothiazide, diminue la concentration en magnésium), les hormones thyroïdiennes, l'aspirine.

Des médicaments peuvent modifier l'absorption du magnésium (Figure 77), c'est le cas d'un antiacide locale (ex Maalox®). Dans ce cas un intervalle de deux heures est préconisé avec la prise d'un autre médicament.

Classe médicamenteuse	DCI	Spécialités
Biphosphonates	Acide alendronique	Fosamax® Fosavance® (+ vitamine D3)
	Acide risédronique	ACTONEL®
Hormone thyroïdienne	Levothyroxine	LEVOTHYROX®
Antibiotique	Ciprofloxacine	CIFLOX®
Fluoroquinolones	Ofloxacine	OFLOCET®
	Loméfloxacine	LOGIFLOX®
Antibiotique	Doxycycline	GRANUDOXY®
Tétracyclines		TOLEXINE®
	Lymécycline	TETRALYSAL®
	Minocycline	MYNOCINE®
Antibiotique	Nitrofurantoïne	FURADANTINE®
Nitrofuranes		

Figure 77 : Exemple de médicaments dont l'absorption peut être modifiée en cas d'une prise simultanée de magnésium

3.2.1.10. Les sources alimentaires du magnésium

Le magnésium est apporté principalement par l'alimentation et une part non négligeable par un apport hydrique.

D'après une étude INCA2, les principales sources de magnésium sont les produits laitiers (25,7%), les poissons (9,9%) et le pain et produits de panification (7%).

Selon les données du CIQUAL, représenté dans la figure 78, les aliments les plus riches en magnésium sont les oléagineux, le chocolat (noir avec minimum 70% de cacao), le café, les céréales complètes ainsi que les mollusques

et crustacés. [103]

Teneur en magnésium de certains aliments	mg/100g
Sardine à l'huile	38,5
Bulot cuit	144
Turbot	65
Haricot rouge	138
Figue de barbarie	77
Pois chiche	120
Lentilles	97
Oseille crue	103
Epinard	50
Riz complet	118
Cacao non sucré	511
Chocolat noir 70 % cacao	178
Café moulu	240
Son de riz	781
Pain complet	60
Quinoa	204
Laitue de mer séchée	2780
Ac-nori séchée	2440
Amandes	232
Gaine de chia	335
Graine de lin	372
Noix du Brésil	367
Noix	144
Graine de cumin	366
Gingembre	214

Figure 78 : Teneurs en Mg²⁺ de certains aliments



Figure 79 : Sources de magnésium

Le magnésium est également apporté par les boissons. En fonction de la boisson considérée, la teneur en magnésium sera différente. L'eau est un apport non négligeable en magnésium. Une eau minérale naturelle est qualifiée de magnésienne si l'apport est d'au moins 50 mg/litre.

Nom commercial (plate)	mg/100 g	Nom commercial (gazeuse)	mg/100g
Celtic®	0,4	Perrier®	0,42
Volvic®	1,02	Vichy Célestins®	0,98
Thonon	1,9	Salvetat®	1,04
Eau du robinet	< 1,91	St-Yorre®	1,12
Aix les bains®	2,25	Aizac®	2,77
Evian®	2,58	San Pellegrino®	5,01
Vittel®	5,89	Vernière®	7,3
Courmayeur®	6,7	Quézac®	9,85
Contrex®	7,45	Badoit®	9,86
Hépar®	11,9	Rozana®	16

Figure 80 : Composition en magnésium des eaux

3.2.1.11. Les Allégations de Santé

En 2012, les autorités de santé européennes (EFSA, European Food Safety Authority et la Commission européenne) se sont prononcées sur certaines allégations santé des aliments et des compléments alimentaires contenant du magnésium. Après examen des données scientifiques, elles ont estimé que « ces produits peuvent prétendre, entre autres, à contribuer :

- au fonctionnement normal du système nerveux et des muscles,
- au fonctionnement psychique normal...

si et seulement si ces produits contiennent au moins 56 mg de magnésium pour 100 g, 100 ml ou par emballage si le produit ne contient qu'une portion. » [135]

3.2.1.12. Les différents sels de magnésium dans les compléments alimentaires

Le magnésium est caractérisé par son sel faisant référence à l'association d'un ion de magnésium et d'autres ions. Divisés en trois générations, on trouve les sels inorganiques, organiques et les formes complexées. Dans la première génération, on trouve les sels inorganiques comme : l'oxyde, le chlorure, l'hydroxyde, le sulfate et le carbonate. Ces sont les premiers sels utilisés, ils ont un coût faible, une faible tolérance et ils ont l'inconvénient d'être laxatifs. Les sels organiques sont les sels de deuxième génération comme : citrate, gluconate, lactate, aspartate et glutamate. Ils sont moins laxatifs et mieux tolérés. Parmi les sels de troisième génération, on retrouve le bisglycinate, le glycérophosphate et des formes à base de hydrolysats de protéines.

Ces différents sels vont influencer à la fois l'activité, la tolérance ou la biodisponibilité du magnésium. [136]

Le magnésium marin est une forme naturelle du magnésium qui provient de l'eau de mer. Néanmoins dans la majorité des cas, il correspond à une association de plusieurs sels inorganiques, peu assimilables et laxatifs.

- **Exemples de compléments alimentaires**



Figure 81 : Mag2 24 H et Mag 2 marin du Laboratoire Cooper

- **Exemples de médicaments** : MAG 2[®] cp, ampoule buvable, poudre pour sol buv ; Granions de Magnésium[®] ; Oligosol Magnésium[®], etc.

3.2.2. Le lithium

3.2.2.1. Généralités

Connu depuis un demi-siècle, le lithium (symbole Li³⁺ dans le tableau périodique) est un métal qui possède des vertus dans le traitement des troubles maniaco-dépressifs. Il est naturellement présent dans les croûtes terrestres, en proportion variable selon le type de roches et dans les océans. Le lithium est présent dans de nombreuses plantes et plancton. Il s'agit d'un oligo-élément très rare dans l'organisme humain mais que l'on trouve à l'état de traces dans l'ensemble des organes. [138]

3.2.2.2. Le lithium dans les insomnies, les troubles anxieux et les troubles de l'humeur

Le lithium est utilisé à des doses très élevées dans les manifestations psychiatriques. Ses vertus physiologiques à dose nutritionnelle restent encore mal connues à nos jours. Il semble avoir une influence sur les neurotransmetteurs tels que : la noradrénaline, la dopamine et la sérotonine. Il est connu pour avoir un effet « stabilisateur » sur les nerfs permettant ainsi de diminuer les fluctuations de l'humeur. Néanmoins le mécanisme selon lequel il réduit les symptômes des troubles de l'humeur n'est pas encore complètement connu. [139]

3.2.2.2.1. Les troubles anxieux et les insomnies

Le lithium en oligothérapie est utilisé en tant que modificateur de terrain lors des manifestations psychosomatiques et psychiques de l'enfant de plus de 6 ans ou de l'adulte.

3.2.2.2.2. Les troubles de l'humeur

On parle du plus ancien des thymorégulateurs, le lithium (sels de lithium) reste le traitement de référence des troubles bipolaires. Il est indiqué dans :

- Le traitement d'épisodes maniaques et hypomaniaques associés au trouble bipolaire ;
- La prévention d'épisodes maniaques ou dépressifs associés au trouble bipolaire.

Dans certains cas de dépression qui ne réagissent pas au traitement antidépresseur courant, le lithium est utilisé pour réduire les comportements agressifs et impulsifs.

Il a été démontré que le lithium diminue les symptômes d'un épisode maniaque et aide à réduire le risque de récurrences. Il améliore les symptômes tels que : humeur exaltée, irritable ou expansive, perte d'envie de dormir, élocution rapide, délires de grandeur ou estime de soi démesurée, prolixité, comportements à risque, propension à la distraction, à des pensées qui défilent rapidement. Le lithium améliore également les symptômes liés à un état dépressif comme la tristesse prolongée, la perte d'intérêt ou de plaisir, des troubles de sommeil, les modifications de l'appétit ou perte de poids, des sentiments de dévalorisation. Il permet de normaliser l'humeur et de retrouver un niveau normal d'activité. [139]

En France, le lithium est utilisé en tant que médicament dans les troubles de l'humeur sous le nom de Théralithe® (carbonate de lithium).

3.2.2.3. Les apports

Il n'existe pas de recommandations officielles sur les apports nutritionnels conseillés de la part de l'ANSES et de l'EFSA.

En 2002, d'après les études réalisées sur la teneur en lithium de l'eau, G.N. Schrauer, un chercheur de l'université de Californie a proposé un apport provisoire de 1000 µg (1 g) de lithium par jour pour un adulte de 70 kg (modulable en fonction du poids corporel). [138]

3.2.2.4. Les carences

Aucune maladie dû à un déficit de lithium n'a été décrite à nos jours. Cependant des études laissent entendre qu'une carence en lithium perturbe le comportement.[138] [140] [141]

3.2.2.5. Les modalités de prise

En oligothérapie, le lithium est « *utilisé comme modificateur du terrain en particulier au cours de manifestations psychiques ou psychosomatiques mineures de l'enfant de plus de 6 ans et de l'adulte (troubles légers du sommeil, irritabilité)* ». Le lithium sous forme d'oligo-élément n'a pas de place dans certains troubles du caractère ou comportement qui nécessitent des doses importantes. Il existe sous forme de solution buvable ou encore sous forme de comprimé.

Voici en exemple trois médicaments d'oligothérapie à base de lithium :

- Granions de Lithium® : 1 mg/2 ml de solution buvable. 1 à 2 ampoules par jour, à diluer dans un verre d'eau le matin à jeun ou à distance des repas ; [142]
- Oligosol Lithium® : 0,2794 mg/2 ml de solution buvable. Pour les adultes, il est conseillé de prendre 2 à 4 ampoules ou récipients unidoses par jour et pour les enfants 1 à 2 ampoules ou récipients unidoses par jour. Les ampoules ou unidoses sont à prendre de préférence le soir au coucher, éventuellement 15 minutes avant un repas ou le matin à jeun. Il est conseillé de garder le contenu 1 à 2 minutes sous la langue avant d'avaler ; [143]
- Oligostim Lithium® : 0,003 mg de lithium par comprimé. 1 à 2 comprimés par jour à laisser fondre sous la langue, le matin à jeun ou à distance des repas. [144]

3.2.2.6. Précautions d'emploi

L'utilisation de cet oligo-élément est déconseillée en cas de grossesse et d'allaitement. Comme nous l'avons vu auparavant, le lithium en oligothérapie n'a pas de place dans les traitements de certains états psychiatriques qui nécessitent des lithémies de l'ordre de 0,5 à 0,8 mEq/litre. Oligosol Lithium® et Oligostim Lithium® contiennent du glucose. Pour cette raison, leur utilisation reste déconseillée chez les patients souffrant d'un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose. [142] [143] [144]

3.2.2.7. Effets indésirables

Les effets indésirables du lithium en oligothérapie restent rares. Cependant, une thérapie par le lithium peut provoquer des nausées, des vomissements, des diarrhées, des tremblements fins des extrémités et de l'asthénie. Ces effets sont réversibles à l'arrêt du traitement. Aucun cas de surdosage n'a été signalé avec le lithium en oligothérapie. [142] [143] [144]

3.2.2.8. Interactions médicamenteuses

Les informations disponibles à ce jour ne permettent pas de supposer l'existence d'interactions cliniquement significatives. [142][143][144]

3.2.2.9. Les sources alimentaires de lithium

Il se trouve essentiellement dans les aliments d'origine végétale comme : les légumes, les céréales, ainsi que dans l'eau de boisson, dont la teneur peut être variable. On le trouve également dans certains poissons et fruits de mer. [138] [145]



Figure 82 : Les sources alimentaires du lithium

- Exemples de médicaments



Figure 83 : Granions Lithium® du Laboratoire Granions



Figure 84 : Oligosol Lithium® du Laboratoire Labcatal

3.2.3. Le fer

3.2.3.1. Généralités

Le fer fait partie des micronutriments, il rentre dans la catégorie des sels minéraux ou oligo-éléments. L'organisme d'un homme adulte contient 4 grammes de fer dont la majorité sous forme héminique et le reste sous forme non héminique. [103]

30 à 40 mg de fer se trouvent dans notre système nerveux central, ce qui correspond à environ 1% du total de l'organisme. Cela en fait le métal le plus abondant de cet organe. Il est primordial pour notre organisme. En effet, il joue un rôle dans de nombreux processus biologiques fondamentaux tels que : la production énergétique, la synthèse et la réparation de l'ADN, les fonctions mitochondriales, le métabolisme des phospholipides. Dans ce cadre, on s'intéresse à son rôle dans la synthèse et le métabolisme de neurotransmetteurs, notamment la sérotonine et la dopamine. [149]

3.2.3.2. Les apports et les carences

Les apports nutritionnels conseillés en fer sont : de 7 à 8 mg par jour chez l'enfant de plus d'un an ; 12 à 14 mg chez l'adolescent ; 9 mg chez l'homme adulte et la femme ménopausée ; 16 mg chez la femme en âge de procréer ; 25 à 35 mg chez la femme enceinte et 10 mg chez la femme qui allaite. [150]

Un manque de fer peut se traduire par des troubles du comportement (stress), perturbation du sommeil, une diminution des performances intellectuelles, du fait qu'il intervient dans le métabolisme des neurotransmetteurs.

Pour pallier cette carence, il faut privilégier les sources alimentaires riche en fer car l'organisme n'est pas capable de le synthétiser. Notre alimentation va apporter deux types de fer : d'une part, le fer héminique (associé à l'hémoglobine), qu'on trouve dans les aliments d'origine animale comme, les abats, les viandes, les fruits de mer. Et d'autre part, le fer non-héminique présent essentiellement dans les végétaux comme les légumes secs, les fruits séchés, les graines, les légumes verts, les noix. En fonction de son origine, il sera plus ou moins bien absorbé par l'organisme. Le fer héminique est facilement absorbable au contraire du fer non-héminique qui est plus difficilement absorbé. [150]



Figure 85 : Source alimentaire du fer

3.2.3.3. Précautions à prendre avec le fer

Les réserves du fer de l'organisme sont contrôlées par des systèmes complexes afin d'éviter son accumulation dans l'organisme qui peut provoquer une intoxication grave avec des douleurs articulaires, diabète, cirrhose du foie, troubles cardiaques.... Des effets indésirables mineurs tels que des douleurs abdominales, constipation, diarrhées, des selles noires, nausées ou vomissements sont signalés à des doses modérées. Les personnes souffrant d'alcoolisme, ulcères, maladies de Crohn doivent éviter de prendre des compléments de fer.

Il faut faire attention car il diminue l'absorption de certains médicaments comme les antibiotiques de la famille des cyclines et des quinolones, les traitements de l'ostéoporose ou les hormones thyroïdiennes. Au contraire, une alimentation riche en anti-oxydants tels que la vitamine C augmente les réserves en fer. A noter que consommer plus de deux litres de thé par jour diminue son absorption. [150]

- **Exemples de compléments alimentaires**

Il est commercialisé sous forme de comprimés, poudre, gélules ou encore liquides contenant divers sels.



Figure 86 : Granios de Fer du Laboratoire Granions



Figure 87 : Gentle Iron Fer Doux du Laboratoire Solgar

- **Exemples de médicaments** : Tardyferon[®], Ascofer[®], Inofer[®], Fumafer[®]...

3.3. Les autres micronutriments dans les insomnies, troubles anxieux et troubles de l'humeur

3.3.1. L'oméga-3

Notre cerveau est caractérisé par un taux élevé de lipides. Il s'agit du deuxième organe le plus gras après bien sûr, le tissu adipeux. Les lipides cérébraux au contraire des lipides adipeux ne servent pas à stocker ou à produire de l'énergie. Ils interviennent presque exclusivement dans la constitution des membranes cellulaires. Parmi ces constituants des membranes cellulaires, des cellules nerveuses, on trouve les acides gras de type oméga-3. Ils vont assurer la fluidité membranaire.

Les principaux acides gras du groupe oméga-3 sont :

- L'acide alpha-linolénique (ALA) ;
- L'acide eicosapentaénoïque (EPA) ;
- L'acide docosahexaénoïque (DHA).

Du fait de leur richesse dans le cerveau, les oméga-3 sont impliqués dans la biochimie de cet organe et leur déficit est en lien avec certaines maladies psychiatriques.

Des études réalisées sur les rats ont montré qu'un déficit alimentaire en oméga-3, l'acide alpha-linolénique (ALA) entraîne des anomalies comportementales et cognitives, des modifications dans la quantité des types cellulaires et organites du système nerveux et des dysfonctionnements du métabolisme de certains neurotransmetteurs. Ces anomalies sur la neurotransmission monoaminergique (sérotonine et dopamine) ont été observées surtout dans la partie frontale du cerveau.

Différents travaux ont analysé le lien entre les déficits en oméga-3, les troubles anxieux et les troubles de l'humeur. Des études référencées sur la relation entre ces acides gras et les troubles de l'humeur restent rares. Cependant, une d'entre elles montre que la perception individuelle entre une consommation d'acide gras oméga-3 et l'amélioration de la santé mentale et physique est proportionnelle.

Un certain nombre d'études suggèrent que la consommation de poisson (aliment riche en oméga-3) a un effet préventif sur la dépression. Ainsi, selon ces études l'augmentation de la prévalence de la dépression est corrélée à des modifications alimentaires liés à une diminution des aliments contenant des oméga-3.

Une étude française a été menée sur 1390 sujets âgés en moyenne de 75 ans sur leurs profils en acides gras et la sévérité des symptômes dépressifs. Les résultats ont démontré que la sévérité des symptômes est inversement corrélée au taux sanguin en EPA, surtout chez les sujets sous antidépresseurs. [111]

L'apport alimentaire quotidien conseillé est de 120 mg chez les hommes et 100 mg chez les femmes.

En complément alimentaire, on les trouve associés à des antioxydants pour empêcher qu'ils ne rancissent, et le plus fréquemment sous la forme de capsules.

Les principaux effets indésirables sont les nausées, diarrhées, une odeur de poisson dans les urines et dans l'haleine. Il faut prêter une attention particulière aux personnes sous anti-coagulants et qui vont subir une intervention chirurgicale, du fait de leur effet fluidifiant.

En 2012, les autorités européennes ont validé certaines allégations de santé telles que : « *contribuer au maintien des fonctions normales du cerveau normale **si et seulement s'ils** contiennent au moins 40 mg de DHA pour 100 g et 100 kcal de produit, et si la personne en ingère au moins 250 mg par jour* ». [153]

Ces oméga-3 ont un effet bénéfique pour le cerveau et le cœur. Comme à dit Hippocrate : « *Les aliments qui sont bons pour le cœur seront vraisemblablement bons pour le cerveau* ».

3.3.2. Les probiotiques

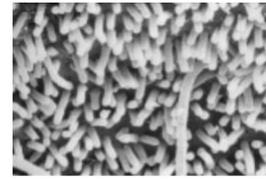
Les probiotiques sont des micro-organismes vivants, qu'on trouve dans tous les aliments fermentés tels que les yaourts et qui ont un effet bénéfique sur l'organisme. Une fois ingérées, ces bactéries s'installent dans notre intestin et participent à notre bonne santé.

L'intestin est considéré comme un second cerveau du fait qu'il héberge plus de 200 millions de neurones.

Depuis plus de 50 ans, les scientifiques parlent d'une communication entre le cerveau et l'intestin. Mais le fait que ce dialogue soit bilatéral et que l'intestin puisse envoyer les messages au cerveau, est un concept récent. De nombreux travaux démontrent que ces bactéries intestinales ont un impact sur nos comportements, elles régulent nos réponses émotionnelles et interviennent dans les pathologies du système nerveux comme l'anxiété et la dépression.

Les chercheurs de l'INRA (institut national de la recherche agronomique) ont démontré que l'ingestion de la bactérie probiotique *Lactobacillus farciminis* (une bactérie lactique) permet

de diminuer de façon non négligeable le stress chez le rat. Cette bactérie permet de diminuer la perméabilité de la barrière intestinale en limitant le passage dans la circulation de lipopolysaccharides présents dans l'intestin. Ces derniers sont impliqués dans la neuro-inflammation au niveau cérébral intensifiant les effets du stress. De ce fait la réduction de leur passage est associée à un effet « antistress ». Ils ont analysé une lignée de rats connue pour être génétiquement sensible au stress.



Lactobacillus tapissant la muqueuse de l'estomac de la souris.

© Inra, ABRAMS CD.

L'étude consistait à comparer un groupe de rats sans microbiote ou « axéniques » c'est-à-dire nés et élevés dans des milieux microbiologiquement stériles, à un groupe de rats de la même lignée avec microbiote ou « conventionnels », nés et élevés dans un milieu non stérile. Ces deux groupes ont été placés dans un coin d'une arène rectangulaire très éclairée au centre et soumis à une situation très anxiogène. Les rats sans microbiote évitaient davantage le centre que leurs homologues conventionnels, ce qui signifie qu'ils étaient plus anxieux. L'analyse du taux sanguin du cortisol (hormone du stress) a confirmé qu'à patrimoine génétique égal, les rats sans microbiote sont plus sensibles au stress que les rats conventionnels. Le mécanisme qui explique cette relation entre le microbiote et le stress est encore à l'étude. Les scientifiques de l'INRA ont également travaillé sur la séparation des rats nés prématurément et leurs mères. Cette séparation serait à l'origine de dysbiose et augmentation du risque de développer des troubles psychiatriques. Ces études ont permis de démontrer que les rats axéniques colonisés dès la naissance avec un microbiote reconstitué de prématuré humain associé à une séparation maternelle provoquerait une hyperactivité motrice chez les rats adultes. Ils ont montré qu'un microbiote reconstitué de trois bactéries pertinentes peut modifier son comportement et le rendre hyperactif. Néanmoins, il reste encore à identifier ces bactéries et le moyen pour annuler leurs effets. Les études réalisées sur la caille japonaise sont en cours et les résultats sont prometteurs. [154]

Il n'y pas encore de consensus mais de nombreuses pistes sont envisageables chez l'homme. Le *Lactobacillus rhamnosus* est une souche bactérienne qui a déjà fait ses preuves en laboratoire et pourrait être utilisé comme anxiolytique et antidépresseur chez l'homme.

Des études norvégiennes montrent qu'il existe des espèces bactériennes différentes entre les patients souffrant de troubles dépressifs et des patients sans troubles. Une équipe en France a administré deux souches de bactéries, *Lactobacillus helveticus* et *Bifidobacterium longum* à deux groupes de volontaires pendant une durée de trente jours. Ils ont comparé les résultats à ceux des volontaires prenant un placebo. Au bout des trente jours, une diminution significative du stress et de l'anxiété a été constatée dans le groupe probiotique. [155]

De véritables pistes sont à explorer. Un traitement par probiotiques pourrait être utilisé pour contrecarrer certaines pathologies mentales.

3.3.3. D'autres vitamines telles que la vitamine C et la vitamine D

3.3.3.1. La vitamine C

Une déficience en vitamine C, également appelé acide ascorbique peut être associée à des symptômes de dépression, de lassitude extrême et de somnolence, car elle participe à la synthèse des neurotransmetteurs tels que la sérotonine, l'adrénaline, la dopamine. Elle est présente en quantité élevée dans les tissus cérébraux et protège les cellules contre les dommages causés par l'oxydation. Elle contribue à lutter contre le stress. D'après l'ANSES le besoin nutritionnel moyen et la référence nutritionnelle pour la population pour les hommes et femmes de + de 18 ans sont respectivement 90 mg par jour et 100 mg par jour de vitamine C. [103]

Selon CIQUAL, les principales sources alimentaires sont les fruits (les agrumes, le cassis) et les légumes (principalement le persil et le poivre rouge). Et d'après INCA2 les principaux aliments contributeurs de vitamine C pour les adultes français sont les fruits (26,8%) et les légumes (22,1%). [103]

En 2012 les autorités de santé européennes ont validé les allégations de santé des aliments et des compléments alimentaires contenant la vitamine C : « *elle contribue aux fonctions mentales normales* » « *elle contribue à des fonctions psychologiques normales* » « **si et seulement si ces produits contiennent au moins 12 mg de vitamine C (acide ascorbique) pour 100 g, 100 ml ou par emballage si le produit ne contient qu'une portion** ». [156]

3.3.3.2. La Vitamine D

Dans l'alimentation, la vitamine D est présente sous deux formes : la vitamine D2 (ergocalciférol) synthétisé par les végétaux, et la vitamine D3 (cholécalfiérol), d'origine animale. Chez l'homme, ces deux formes de vitamine D ont une activité biologique équivalente. Les cellules profondes de l'épiderme sont responsables de la synthèse de la vitamine D sous l'action directe du soleil (rayonnement ultraviolet).

Au-delà de son action sur la minéralisation des tissus minéralisés (os, cartilage et dents) et au maintien de l'homéostasie calcique, certains chercheurs estiment qu'elle joue un rôle dans le maintien de notre santé mentale.

Le risque de développer une dépression est pratiquement doublé, d'après une étude chez les jeunes adultes présentant un faible taux de vitamine D. La dépression est considérée comme faisant partie des symptômes liés à une carence en vitamine D. [157] De nombreuses études ont essayé de mettre en évidence cette corrélation entre la vitamine D et la dépression. Les résultats de ces études ne sont pas toutefois concluants car les rares études statistiques n'ont pas réussi à mettre en évidence cette corrélation. La raison de cette divergence de résultats peut être liée à la méthode statistique employée, à la sélection des sujets participant aux essais. [158]

En 2013, une méta-analyse a été réalisée sur l'ensemble des études réalisées. Elle a permis de conclure que le taux de vitamine D et la gravité de la dépression présentaient une relation d'interdépendance. Autrement dit, plus le déficit en vitamine D est important,

plus les symptômes de la dépression sont graves. Ainsi, une augmentation du taux de la vitamine D permet d'apaiser les symptômes de la dépression. [159]

L'expression populaire « dépression hivernale » fait référence au fait que la dépression apparaisse particulièrement fréquemment en hiver.

L'administration de 100.000 UI de vitamine D a permis d'améliorer de 74% (sur l'échelle usuelle de la dépression) l'état dépressif des participants à l'essai, par rapport à la luminothérapie qui n'a permis d'apporter aucune amélioration au groupe de contrôle.[160]

Des doses thérapeutiques de la vitamine D3 utilisées en présence d'une dépression n'ont montré des effets positifs qu'à partir d'une dose équivalente de 400 UI. La dose thérapeutique exacte permettant d'avoir une action curative ou préventive, reste encore à définir ; elle diffère probablement en fonction de l'individu. Les études réalisées jusqu'à présent ont permis de démontrer qu'à un taux sanguin de vitamine D égal à 30 ng/ml permet de diminuer le risque d'apparition d'une dépression, ce qui correspond à des doses de **2000 à 3000 UI par jour**. [161] [162]

Il existe des arguments solides qui confirment cette relation de corrélation entre la vitamine D et la dépression. Les études scientifiques ont permis de décrire les différents mécanismes qui pourraient expliquer le rôle de la vitamine D dans la dépression. Dans un premier temps, elle joue un rôle important dans la régulation de la sérotonine. Le calcitriol (1,25-dihydroxycholecalciférol), l'hormone active de la vitamine D, active la transcription du tryptophane hydroxylase 2, un gène synthétisant la sérotonine, dans le cerveau.[163] Une carence en vitamine D peut provoquer des modifications de structures, influençant l'exploitation de la dopamine et peut affecter la synthèse de la noradrénaline. [164] Ces substances sont très importantes pour le maintien de notre santé mentale. En dehors de son rôle sur l'humeur, elle intervient dans de multiples fonctions de préservation de nos nerfs, et régule le glutathion (le plus important antioxydant intercellulaire). [165] Tous ces mécanismes permettent de montrer, de façon fondée, les effets de la vitamine D sur l'humeur.

Malgré des études statistiques pas assez probantes, le succès rencontré lors de ces différentes études laisse espérer un potentiel non négligeable de la vitamine D dans le traitement de la dépression.

D'après les autorités sanitaires, une alimentation même équilibrée et la lumière du soleil n'apportent pas suffisamment de vitamine D, surtout chez les personnes de plus de 60 ans. Elles recommandent la prescription de suppléments de Vitamine D entre 800 et 100 UI par jour, en particulier chez les plus de 60 ans.[166]

Les principales sources alimentaires de la vitamine D des adultes français, d'après INCA2 sont les poissons (38,3%), les œufs (9,9%) et les fromages (8,2%). Et selon les données du CIQUAL, les principales sources sont l'huile de foie de morue et les poissons gras. [103]

Les compléments de vitamine D existent sur différentes formes : comprimés, capsules molles, solutions huileuses.

Avant de prendre de la vitamine D, il est conseillé de demander à votre médecin de vous prescrire un dosage sanguin pour vérifier votre besoin.



Figure 88 : Sources alimentaires de la vitamine

4. Conclusion

L'activité de nos neurones est influencée par des facteurs nutritionnels comme les constituants chimiques de nos aliments, le choix des aliments, la prise des repas.

Différentes études ont montré que les manifestations cliniques des insomnies, les troubles anxieux et les troubles de l'humeur sont liés à des perturbations biochimiques provoquées par des carences nutritionnelles.

Parmi les apports nutritionnels à privilégier, on peut citer :

Le tryptophane, un acide aminé précurseur de la sérotonine (« hormone du bonheur »), indiqué dans l'anxiété, les insomnies et des troubles de l'humeur. Il s'agit d'un acide aminé qui aide à maintenir une humeur positive et aide à soutenir la relaxation et le bien-être physique et mental.

La mélatonine, l'hormone centrale de la régulation des rythmes chronobiologiques synthétisée surtout la nuit à partir de la sérotonine.

La L-5-Hydroxytryptophane, substance intermédiaire de la synthèse du tryptophane ayant des propriétés anxiolytiques, antidépessives et qui diminuent les insomnies.

La L-Théanine présente dans le thé, est un acide aminé doté des propriétés relaxantes. Elle favoriserait une relaxation mentale, soulagerait la sensation de fatigue et améliorerait la qualité et la profondeur du sommeil.

Le GABA, le principal neurotransmetteur inhibiteur du SNC, améliore les troubles du sommeil et possède des propriétés relaxantes.

La SAME pourrait être utilisée comme un antidépresseur.

Nous pouvons noter l'importance des vitamines du groupe B (B3, B6, B9, B12). Ces vitamines jouent un rôle essentiel dans la synthèse des neurotransmetteurs, indispensables pour notre santé mentale. Des carences en vitamine B ont été mises en évidence chez les personnes atteintes d'insomnies, des troubles anxieux et des troubles de l'humeur. Une carence par exemple en vitamine B6 (pyridoxine) se traduit par : irritabilité, dépression, colère.... Elle est nécessaire à la synthèse des neurotransmetteurs tels que la sérotonine, le GABA... Un déficit en vitamine B9 (acide folique) est associé à des perturbations de l'humeur comme : dépression, instabilité psychologique. La dépression est une réaction courante du cerveau en carence en acide folique. Un déficit en vitamine B9 inhibe la production de la sérotonine. La vitamine B12 est primordiale pour le fonctionnement de la B6. Elle intervient dans la synthèse de la mélatonine à partir de la sérotonine. La B3 participe à la transformation du tryptophane en sérotonine. D'autres vitamines du groupe B, comme la B1 et la B5, sont également importantes pour notre cerveau.

Il a été montré un lien entre un déficit en vitamine C et des symptômes de dépression. Cette vitamine antioxydante participe à la synthèse des neurotransmetteurs. De même, un taux faible en vitamine D est corrélé à des symptômes de la dépression.

Les minéraux, comme le magnésium, le lithium, le fer, le zinc, le sélénium sont importants dans la transmission de l'influx nerveux. Ainsi, un déficit en minéraux entraîne des perturbations nerveuses.

Plusieurs études ont montré que les oméga-3 ont un effet bénéfique dans le traitement de la dépression.

De même, le rôle des probiotiques est prouvé dans la régulation de notre humeur. Notre intestin héberge plus de 200 millions de neurones. Ces neurones produisent des neurotransmetteurs tels que la sérotonine qui participent dans la régulation de nos émotions. Donc le microbiote participe à la régulation de l'axe du stress, de l'anxiété et des émotions. Des recherches sur l'anxiété, l'irritabilité et la dépression sont actuellement en cours.

Pour une bonne santé mentale, il faut avant tout une alimentation et une hygiène de vie correcte, c'est le but de la **nutrithérapie**. Une discipline thérapeutique basée sur les principes de l'alimentation naturelle, saine et complète et dans certains cas associés à des compléments alimentaires. A l'officine, on est souvent amené à conseiller ces compléments alimentaires qui vont permettre de restaurer l'équilibre biochimique et physiologique de nos fonctions nerveuses, en présence de ces perturbations mentales. Il faut bien préciser aux patients que les aliments contiennent de nombreuses substances qui vont permettre une meilleure utilisation de ces compléments et que ces compléments vont augmenter l'apport en certains nutriments nécessaires pour contrecarrer les désordres de la santé.

Exemples de différentes combinaisons dans les compléments alimentaires



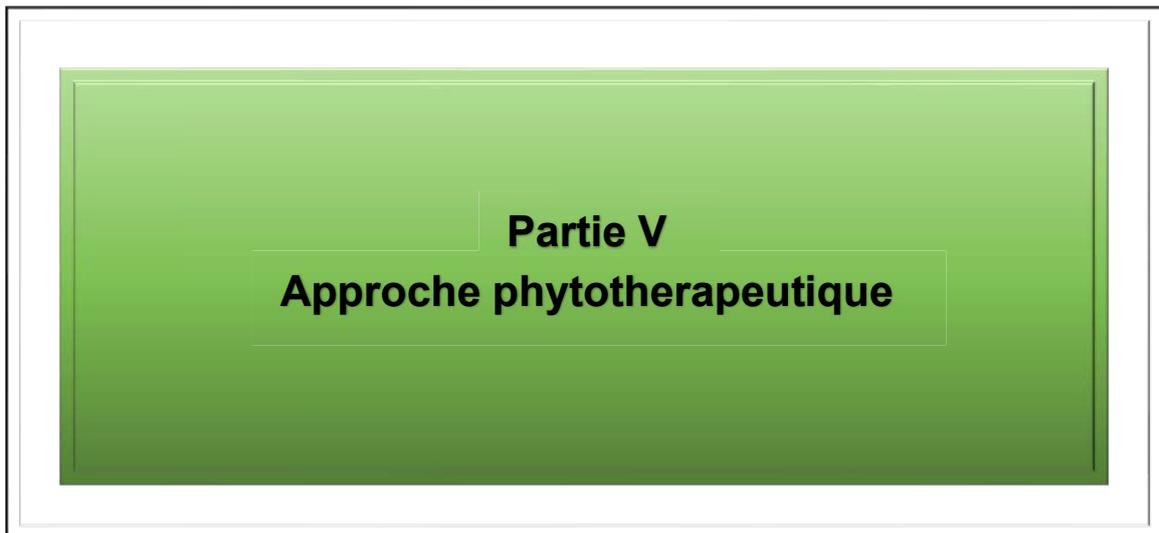
Figure 89 : Laboratoire Arkopharma : Arkorelax Sommeil Fort (mélatonine, vitamine B6, valériane, eschscholtzia), Arkorelax Stress Control (magnésium, vitamine B6, éléuthérocoque, rhodiole) et Seroxyl (L-trp, vitamine B6, valériane)



Figure 90 : Laboratoire Nutergia : Ergymag (magnésium, Zinc, vitamines B1, B2, B3, B6, B8) et Ergystress (mélatonine, magnésium, vitamines B6, B5, B9, B12)



Figure 91: Laboratoire Synergia : D-Stress



Partie V
Approche phytotherapeutique

V. Approche phytothérapeutique dans la prise en charge des insomnies, des troubles anxieux et des troubles de l'humeur

Depuis plusieurs années, les effets indésirables et toxiques induits par les traitements médicamenteux, comme les traitements contre les insomnies, les troubles anxieux et les troubles de l'humeur ne sont pas négligeables, de même que les problèmes d'accoutumance, dépendance et de surconsommation. Devant ce constat, et dans le but de s'opposer aux effets négatifs des médicaments, les chercheurs scientifiques essayent d'explorer d'autres moyens thérapeutiques plus naturels, notamment ceux provenant des plantes.

L'objectif de la partie V de cette thèse sera donc de mettre en avant les vertus de la phytothérapie, qui est à la fois une pratique ancienne mais qui ne cesse pas d'évoluer avec de nombreuses perspectives d'avenir. Elle incite encore les chercheurs scientifiques à « piocher » dans les pratiques traditionnelles, en particulier végétales, pour proposer de nouveaux phytomédicaments dans la prise en charge de ces troubles.

1. Généralités sur la phytothérapie

1.1. L'histoire de la phytothérapie (résumé)

« Pour connaître une science, il faut en connaître le passé » *Auguste Comte*

1.1.1. Les premières traces de l'utilisation des plantes médicinales

Sur une tablette d'argile, se trouve gravé le premier texte connu sur la médecine par les plantes. Ce texte a été rédigé 3000 ans avant J-C par les Sumériens en caractères cunéiformes. Les drogues telles que la rue, la saule, l'opium ou encore la jusquiame ont été citées dans ce dernier. [171]

Le *Papyrus Ebers* écrit à Thèbes en 1600 avant J-C, est un autre témoin de l'utilisation antique des plantes médicinales. Ce document provenant de l'Égypte, est le plus volumineux des manuscrits de connaissances médicales de cette époque, connus jusqu'à présent. Dans ce manuscrit se trouve plus de 700 formules, recettes et remèdes, à la fois complexes et diverses et à la différence de la tablette d'argile Sumériens, le *Papyrus Ebers* est plus complet. On y trouve la durée et les modalités d'administration du traitement et aussi la quantité d'ingrédients utilisés pour la préparation des remèdes. [172]

1.1.2. L'Empire gréco-romain

1.1.2.1. La Grèce antique

A la fois médecin et pharmacien, Hippocrate (460-356 avant J-C) est considéré comme l'un des innovateurs fondamentaux de la médecine scientifique. A partir de l'observation des symptômes, il établit un pronostic. Il chercha une explication rationnelle aux maladies. Hippocrate, le père de la médecine occidentale, a rédigé un ensemble des

documents, le « *Corpus Hippocraticum* ». On parle d'une pharmacopée où figurent plus de 230 plantes. [173]

Le titre du plus grand botaniste de l'antiquité, est attribué à Théophraste (371-286 avant J-C). « *L'Historia Plantarum* » (l'Histoire des plantes) et « *De Causis Plantarum* », font partie d'ouvrages formidables de cet auteur, dans lesquels il exécute sa première tentative de classification des plantes, avec leurs descriptions, leurs propriétés et leurs dangers. [174]

Hippocrate et Théophraste sont deux personnages qui ont marqué la civilisation grecque. Ils sont les innovateurs de la médecine scientifique occidentale. Grâce à eux, cette civilisation a connu un essor de la connaissance des plantes médicinales.

1.1.2.2. L'Empire romain

« *De Materia Medica* » est la traduction latine d'un ouvrage de référence des plantes médicinales marquant de cette époque. Cet ouvrage qui contient plus de 600 plantes, avec leurs indications, leurs toxicités, leurs préparations, est l'œuvre de Dioscoride, un médecin grecque, datée du début du I^{er} siècle. Pendant près de deux millénaires « *De Materia Medica* » est resté une référence en matière de plantes médicinales et a donné naissance à une discipline universitaire « La Matière Médicale ». Dans le XX^e siècle, au terme « matière médicale » devenu désuet s'est substitué celui de « pharmacognosie ». [175]

Galien, le père de la pharmacie galénique, est aussi un personnage de l'empire romain. Il apparaît vers la fin du II^{ème} siècle et donnait les recettes pour la préparation des médicaments qui donne dorénavant la notion de pharmacie galénique. [176]

1.1.3. Le Moyen-âge

Au début du Moyen-âge, en Occident, les ouvrages médicaux, hérités de l'Antiquité ont été conservés par les prêtres et les moines autour des monastères dans le jardin des « simples » de l'abbaye de Saint Gall. Ils se sont intéressés à l'étude médicinale de ces plantes curatives et les remèdes, en se basant sur les connaissances livresques et la coutume. Ce jardin devient le lieu de culture des plantes médicinales. [177]

Au milieu du Moyen-âge, l'avancée médicale et pharmaceutique réalisa de multiples progrès.

Après l'effondrement et la séparation de l'Empire romain, l'Europe occidentale parcourra une période de ténèbres (V^{ème} au XI^{ème}). Cela a permis aux sociétés arabo-musulmanes de s'approprier et de développer les théories hippocratico-galéniques. Ils ont profité de leurs localisations géographiques et notamment des routes commerciales pour créer un lieu important d'échanges en matière de connaissances médicales et d'enrichissement de l'arsenal thérapeutique. Le moine de l'abbaye du Mont-Cassin en Italie, Constantin l'Africain, a permis à la civilisation arabo-musulmane de conserver les connaissances de l'empire gréco-romain grâce aux traductions arabo-latines, aux reproductions et aux compilations des travaux galéniques d'Hippocrate. [178]

De nouvelles formes pharmaceutiques sont apparues grâce aux innovations techniques, et en fin, on assiste à l'apparition des « *sayadila* » avec l'individualisation de la profession pharmaceutique.

Par la suite, Avicenne (980-1037) réalisa une synthèse des enseignements hippocratiques, galéniques et aristotéliques et proposa des remèdes simples et composés et aussi les critères pour l'expérimentation clinique des médicaments dans une encyclopédie. [179]

Louis IX en 1258, attribue le statut aux apothicaires qui auparavant étaient associés aux droguistes et aux épiciers. Ils seront divisés en deux métiers, d'un côté ceux qui sont responsables de la fabrication et de la vente des médicaments et de l'autre côté, ceux qui, au-delà de fabriquer les médicaments, sont aptes à lire un diagnostic, à comprendre l'avis du médecin et à proposer un médicament adapté.

1.1.4. La période scientifique

La pharmacie et la médecine étaient exercées par les mêmes personnes jusqu'aux années 1777 où Louis VI fait la séparation de ces deux professions. Il précise que la pharmacie est un domaine indépendant de la médecine nécessitant aussi un apprentissage approfondi et sérieux. Ainsi le terme apothicaire laisse la place au pharmacien. [180]
A partir de cette période, on rentre dans une période scientifique, fondée sur l'observation et l'expérimentation. On parle du début du monopole pharmaceutique.

C'est vers la fin du XVIII^{ème} que l'on commence à isoler les principes actifs des végétaux. Tout d'abord, Jean-François Derosne (1774-1855) en 1803 isole à partir de l'opium, des alcaloïdes comme la narcotine et la morphine. En 1818, la strychnine et en 1820 la quinine ont été découvertes par Pierre Joseph Pelletier (1788-1842) et Joseph Bienaimé Caventou. En 1829, Pierre-Joseph Leroux (1795-1870) a découvert la salicine du saule. [181] [182]

Les avancées de la chimie ont permis d'étudier la corrélation entre la structure chimique et l'action physiologique de ces drogues végétales. Cela a permis de découvrir des substances dotées de propriétés physiologiques importantes et n'existant qu'à l'état de traces dans l'organisme, comme les vitamines ou les hormones.

C'est vers la fin du XIX^{ème} siècle que la pharmacopée étant constituée principalement de plantes a été remplacée par les médicaments de synthèse (après la seconde guerre mondiale). [183]

Il a fallu attendre jusqu'aux années 1986 pour que le Ministère français de la Santé mette en place une réglementation sur la mise sur le marché pour les préparations à base de plantes. [184]

2. La définition de la phytothérapie

La phytothérapie, provient du mot grec *phyton* (« plante ») et *therapeia* (« traitement»). Il s'agit d'une modalité de soin qui utilise les plantes ou des produits en contenant. Autrement dit, c'est le soin par les plantes.

Fondée sur l'utilisation thérapeutique des plantes médicinales et sur les connaissances issues de la tradition, elle se définit comme une discipline allopathique.

Par le biais des plantes entières, des parties de plantes ou encore des préparations à base de plantes, qu'elle soit utilisée par voie interne ou externe, elle vise à prévenir ou à traiter des troubles fonctionnels mineurs ou certains états pathologiques comme les insomnies, les troubles anxieux ou encore les troubles de l'humeur que nous allons voir au long de ce chapitre.

Dans ce cadre, on s'intéresse à la phytothérapie moderne ou encore « clinique » qui utilise les plantes médicinales en tant qu'outil thérapeutique. Elle tient en compte les données issues de la tradition, confirmées par les pratiques cliniques et aussi les connaissances pharmacologiques, scientifiques et médicales, sans oublier les mécanismes de synergie et de potentialisation des différents constituants d'une même plante, et des plantes entre elles, de même que les réactions physiologiques qu'elles entraînent sur un individu donné. [185]

Elle n'est pas reconnue comme spécialité médicale dans le cursus des études des futurs médecins en France mais plutôt comme une médecine complémentaire voire alternative. La phytothérapie est considérée notamment par les patients comme étant une médecine douce, moins nocive et iatrogène que les médicaments chimiques.

3. Le principe de la phytothérapie

L'emploi des plantes médicinales, est une des plus anciennes formes connues de thérapie pour conserver la santé. Cette phytothérapie moderne associe les connaissances séculaires aux progrès scientifiques récents.

Cette approche thérapeutique prend en compte une prise en charge du patient de manière structurée :

- Elle doit se baser sur un examen clinique complet et approfondi de l'état de l'organisme du patient, et non seulement sur la symptomatologie ;
 - Elle tient en compte la santé du patient avec moins d'effets iatrogènes ;
 - Elle impose un traitement adapté à l'état endobiogénique du patient ;
 - En se basant sur l'arsenal médicamenteux disponible, elle priorise l'usage des plantes médicinales prescrites sous forme d'extraits totaux (plus riches en principes actifs et plus biodisponibles) ;
 - L'outil phytothérapeutique est utilisé dans son ensemble (avec toutes ses potentialités).
- [185]

La phytothérapie clinique n'est pas seulement utilisée dans une approche préventive mais aussi curative.

4. Les avantages de la phytothérapie

La plante est dotée d'une action globale en interagissant à plusieurs niveaux et en régulant les différentes fonctions de notre organisme.

Par la multitude et la complémentarité de ces principes actifs, elle possède un avantage, celui d'agir à plusieurs niveaux de l'organisme. Elle régule et soutient l'organisme dans sa globalité.

Cette phytothérapie moderne est pratiquée par les professionnels de santé expérimentés, et comme nous l'avons vu auparavant, elle s'inscrit dans une démarche thérapeutique, en utilisant les plantes dont les composants sont connus et agissant en synergie ou potentialisation de façon à préserver ou à restaurer la santé de l'individu. Le fait d'utiliser les associations synergiques va permettre d'employer des doses pharmacologiquement faibles, ce qui permet souvent une excellente tolérance. Lorsque leurs propriétés pharmacologiques s'additionnent, on gagne en efficacité (ce point sera développé dans la partie 6).

La phytothérapie moderne, est une discipline qui minimise les effets indésirables, les problèmes de rebond, de rétrocontrôles négatifs. Elle ne connaît pas les problèmes de dépendance et d'accoutumance fréquemment rencontrés avec les médicaments de synthèse.

[186]

5. Les limites et les précautions d'emploi de la phytothérapie

La phytothérapie, une discipline naturelle, considérée même comme une médecine douce pour les patients, n'est pas sans danger pour la santé. Il faut prendre garde car l'expression « douce et naturelle », dans l'esprit du public est rattachée à « sans danger », ce qui n'est pas le cas.

Les plantes ne sont ni des placebos ni sans danger pour la santé. Toute plante médicinale, est susceptible de provoquer des effets indésirables, même si elle est utilisée dans ses conditions normales d'utilisation. Parfois, ces effets indésirables sont dus à des substances non végétales qui contaminent les plantes.

En Europe, plus de 1000 plantes sont utilisées à des fins médicinales, alors que dans la pharmacopée française, on en recense un peu plus de 500, dont 200 ont des indications thérapeutiques encadrées. 148 échappent au monopole pharmaceutique. D'après Jacques Fleurentin, pharmacien, président de la société d'ethnopharmacologie « *Une soixantaine de plantes chinoises et quarante-cinq issues des départements d'outre-mer sont désormais inscrites à la pharmacopée* ».

Avec le concept « le soin par le naturel », on constate l'apparition de plantes exotiques issues de traditions étrangères qui, utilisées sans recul peuvent constituer un danger pour la santé. En tant que professionnel de santé, on doit lutter contre l'automédication et expliquer aux patients que tout ce qui est naturel n'est pas forcément

sans danger et que l'utilisation des plantes dans de mauvaises conditions peut réserver des effets néfastes.

Sans vouloir être exhaustif, nous allons citer quelques exemples :

- Les effets indésirables : utilisées dans les conditions normales, ces plantes médicinales peuvent provoquer des effets indésirables mais ils restent généralement mineurs et rares. Il peut s'agir de :
 - Réactions allergiques : certaines substances présentes dans les plantes, telles que les lactones sesquiterpéniques, sont susceptibles de provoquer des réactions allergiques, comme par exemple la dermatite de contact. Les principales familles végétales concernées sont les Astéracées, Apiacées, Magnoliacées.... [187] ;
 - Réactions cutanées type photosensibilisation : cette réaction peut être d'origine interne, c'est-à-dire après l'ingestion des plantes photosensibilisantes ou externe, après le contact de la peau avec ses substances. Elles se caractérisent par la présence de plaques rouges surmontées de petites vésicules avec une forte démangeaison. Il s'agit principalement des dérivés acétyléniques tels que, les polyines des Apiacées, des Astéracées, des Fabacées et des Rutacées et aussi des alcaloïdes comme les bêta-carboline que l'on trouve dans les plantes de la famille des Cypéracées, ou encore de furochromones comme la khelline du Khella de la famille des Apiacées, ou de furanocoumarines chez les Apiacées, Rutacées, Solanacées, etc [188] ;
 - Hépatotoxicité : des atteintes hépatiques de sévérité variable, allant d'une simple hépatite bénigne à une insuffisance hépatique aigue. On peut citer l'exemple de la consoude officinale ou encore de l'hydrocotyle. [189]
 - Cardiotoxicité et neurotoxicité : des incidents ont été signalés à la suite de la consommation des compléments alimentaires d'Ephédra riches en alcaloïdes. [190]
- Les intoxications peuvent apparaître en cas de :
 - Surdosage : lorsqu'elles sont consommées à des doses très élevées. Exemple de la feuille du Ginkgo qui à dose élevée provoque des troubles digestifs, comme les nausées, vomissements, diarrhée et faiblesse musculaire [191] et le bulbe d'ail est susceptible de provoquer des saignements en cas de surdosage ;
 - Substitution des plantes médicinales par des plantes toxiques : des ressemblances entre les plantes peuvent être à l'origine des substitutions accidentelles.
- Contamination par des substances non végétales : les plantes médicinales peuvent être contaminées par des parasites, des toxines, des métaux lourds, etc.
- Les interactions entre les plantes médicinales et les médicaments : deux types de mécanisme d'interactions :
 - Les interactions pharmacocinétiques : on observe des modifications de l'absorption et du métabolisme des médicaments. Le millepertuis, par exemple, est un puissant inducteur enzymatique, il diminue l'activité de nombreux médicaments.

- Les interactions pharmacodynamiques : il peut s'agir par exemple des associations synergiques ou antagonistes. Exemple de l'ail, plante anti-agrégante, associé à d'autres anti-agrégants plaquettaires ou des anti-coagulants, augmente le risque de saignement.
- Les contre-indications et les précautions d'emploi [191] :
 - Pathologies : les plantes cholagogues comme le pissenlit, le radis noir, l'artichaut, le romarin ne sont pas recommandées en cas d'obstruction des voies biliaires, de même que les plantes diurétiques comme les asperges en cas d'insuffisance rénale ;
 - Grossesse : les plantes emménagogues (absinthe), abortives (menthe poivrée), œstrogéno-mimétiques (gattilier), anti gonadotropes et ocytociques (hydrastis) sont déconseillées ou contre-indiquées chez la femme enceinte ;
 - Allaitement : les femmes allaitantes doivent éviter de consommer les plantes et surtout les associations de plantes susceptibles de provoquer des intolérances respiratoires et digestives, comme les laxatifs stimulants anthracéniques ;
 - Chez les enfants : les formes contenant de l'alcool sont contre-indiquées.

6. La phytothérapie sur ces différentes formes

Pendant très longtemps, les plantes ont été utilisées uniquement en nature sous forme de tisane ou de poudre. Aujourd'hui, il existe de nombreuses formes d'utilisations des plantes médicinales. De plus en plus, elles sont utilisées en mélange, comme nous allons le voir dans les paragraphes suivants.

Les plantes médicinales sont utilisées dans différents domaines comme l'homéopathie ou encore la thérapeutique vétérinaire.

Ayant le statut de complément alimentaire ou de médicament, ces plantes de la phytothérapie sont le résultat de divers procédés pour se retrouver sous ces diverses formes galéniques. Destinées principalement à la voie orale, à la voie inhalée et/ou à la voie externe, nous allons voir les formes d'utilisations les plus courantes.

La pharmacie galénique étant l'art de transformer une substance qui possède une activité thérapeutique en un médicament utilisable pour l'homme : les plantes peuvent se présenter sous différentes formes galéniques.



Figure 92 : Les différentes formes galéniques d'après « le totum en phytothérapie »

6.1. Les formes liquides

6.1.1. Les extraits aqueux

6.1.1.1. Les tisanes

La tisane est la forme la plus traditionnelle. Il s'agit d'une forme liquide, aqueuse obtenue par contact de l'eau avec des drogues végétales, dont la quantité varie en fonction de la plante à utiliser à une température plus ou moins élevée et un temps variable. En général, il est conseillé de boire 250 ml à 1000 ml par jour de tisane à répartir dans la journée.

Différents procédés d'obtention existent :

6.1.1.1.1. L'infusion

L'infusion consiste à verser de l'eau potable bouillante sur la drogue végétale ou sur une infusette et on laisse refroidir pendant un temps variable entre dix à quinze minutes. Elle permet une bonne extraction des principes actifs.

Cette technique est appropriée pour les drogues fragiles (fleurs, feuilles, sommités fleuries) et riches en huiles essentielles.

6.1.1.1.2. La décoction

La drogue végétale en contact avec l'eau potable est portée à ébullition, et maintenue à cette température pendant une durée de quinze à trente minutes. Elle convient pour les drogues de consistance dure ou très dures (racines, rhizomes, écorces).

6.1.1.1.3. La macération

La drogue végétale en contact avec l'eau potable est maintenue à une température ambiante pendant une durée de trente minutes à quatre heures. Elle s'applique à des drogues mucilagineuses (pour éviter d'extraire les tanins).

6.1.1.1.4. La digestion

La drogue végétale en contact avec l'eau potable est maintenue à une température inférieure à celle de l'ébullition mais supérieure à la température ambiante pendant une durée d'une à cinq heures. C'est un procédé de macération à chaud qui n'est pas très utilisé. Il convient pour les écorces et les parties souterraines.

Après la filtration, on obtient une solution qui contient les substances hydrosolubles de la plante utilisée.

6.1.1.2. Les hydrolats

Il s'agit des préparations obtenues à partir de la distillation d'une drogue végétale fraîche à l'aide d'un alambic. Ce sont des produits secondaires obtenus après l'hydrodistillation lors de la préparation des huiles essentielles. Les hydrolats renferment généralement des principes actifs volatiles et solubles dans l'eau. [193]

6.1.2. Les extraits alcooliques

Il s'agit des préparations liquides obtenues grâce à l'action de l'alcool éthylique. Les matières végétales dont la quantité sera préalablement définie seront mises en contact avec l'alcool dont le titre sera défini en fonction des principes actifs à dissoudre.

6.1.2.1. Les alcoolatures

Les alcoolatures dont leur titre alcoolique varie entre 75 et 95° sont des préparations liquides colorées obtenue par macération de la plante fraîche dans l'alcool.

6.1.2.2. Les alcoolats

Les alcoolats, généralement incolores sont obtenus par macération de la plante fraîche ou sèche dans l'alcool variant de 60 à 80° dans le but d'obtenir ensuite par distillation les principes actifs volatiles des plantes.

6.1.3. Les extraits hydroalcooliques

6.1.3.1. Les teintures

Selon la Pharmacopée européenne, ce sont des préparations liquides appartenant aux extraits et généralement obtenues soit à partir de 1 partie de drogue végétale et de 10 parties de solvant d'extraction, soit à partir de 1 partie de drogue végétale et de 5 parties de solvant d'extraction. Le solvant utilisé est généralement un mélange hydroalcoolique.

6.1.3.2. Les teintures mères

Ce sont des préparations liquides obtenues par extraction hydroalcoolique des drogues généralement à l'état frais, selon un procédé de macération au dixième (1/10°) pendant trois semaines. Leur titre est compris entre 60 et 70° et la dose habituelle est de 40 à 50 gouttes trois fois par jour dans un verre d'eau pour un adulte.

6.1.3.3. Les suspensions intégrales de plantes fraîches (SIPF)

Les drogues végétales sont broyées en présence d'azote liquide (-196°C), permettant d'obtenir des broyats à une température inférieure à -50°C. Ensuite, ces petites particules seront mises en suspensions dans l'alcool à 30°.

Ces suspensions intégrales de plantes fraîches sont des suspensions cellulaires fines composées de l'intégralité de la drogue végétale, car à température normale, l'alcool bloque toutes les réactions enzymatiques, empêchant ainsi toute modification ou dégradation des principes actifs.

C'est un procédé breveté en Europe qui est adapté pour les principes actifs fragiles, peu ou pas solubles dans les solvants usuels. Pour les utiliser, il faut bien agiter le flacon avant chaque usage afin d'avoir une suspension homogène et on les dilue dans l'eau afin que les activités enzymatiques contenues dans la plante reprennent leurs actions. La posologie généralement est d'une cuillère à café dans un peu d'eau fraîche deux fois par jour, matin et soir.

6.1.4. Les extraits glycinés

6.1.4.1. Les macérats glycinés

On les trouve le plus souvent en gemmothérapie mais ils peuvent faire l'objet d'une prescription en phytothérapie. Les parties jeunes des plantes, ainsi que les bourgeons sont macérés dans un mélange alcool-glycérine ou eau-alcool-glycérine ce qui permet d'obtenir un macérât mère qui par la suite sera dilué au dixième (1D) pour obtenir le macérât glyciné 1D, avec un titre alcoolique de 38°. La posologie journalière est aux alentours de cinq à quinze gouttes en une à trois prises, pour un adulte.

6.1.4.2. Les extraits fluides glycinés de plantes fraîches standardisés (EPS)

Les plantes fraîches subissent une congélation puis un cryobroyage et par pressage, on obtient les parties hydrophiles alors que les parties hydrophobes sont obtenues par lixiviation avec l'alcool à un degré de 20 à 70°. Ensuite, on mélange les deux extraits et on évapore sous vide puis on rajoute de la glycérine. L'extrait final ne contiendra ni sucre, ni alcool, il sera standardisé.

Le poids final de l'extrait fluide doit être égal à celui de la drogue séchée.

La posologie usuelle pour un adulte est de 1 à 3 cuillères à café par jour pendant un mois et pour un enfant, elle est de 1 ml/10 kg.

6.1.5. Les extraits huileux

Ce sont des préparations obtenues par digestion de la drogue végétale dans l'huile. Différents types d'huiles peuvent être utilisés, comme par exemple l'huile d'amande douce. On considère que 1 g de plante sèche permet d'obtenir 1 g de produit fini. La première moitié des plantes est placée en bain-marie avec l'huile végétale pendant deux heures, ou à froid pendant plusieurs semaines, puis on filtre. Le reste des plantes est traité avec l'huile infusée.

Toutes ces formes liquides d'utilisation des plantes que l'on vient de voir peuvent être utilisées pour préparer d'autres formes galéniques comme des gouttes, des ampoules buvables.

[193]

6.2. Les formes solides : gélules et comprimés secs à prendre par voie orale

En phytothérapie, ces deux formes galéniques courantes contiennent soit des extraits de plante, on parle de comprimés et de gélules d'extraits secs pulvérulents, soit la forme totale de la plante, et dans ce cas on parle de comprimés et gélules de poudres de plantes.

6.2.1. Les poudres de plantes

Leur préparation nécessite d'un séchage préalable selon une température donnée ou une cryobroyage des drogues végétales divisées. Elles sont broyées et tamisées en fonction de leur résistance et de façon à avoir une granulométrie acceptable. Les poudres se retrouvent ensuite sous forme de comprimés ou gélules.

6.2.2. Les extraits secs et nébulisats

Les extraits secs sont obtenus par évaporation totale du solvant utilisé pour l'extraction.). Un extrait est fabriqué en deux temps : d'abord on extrait le produit par les différents procédés que l'on a vu précédemment (macération, décoction, infusion ou lixiviation) puis on évapore le solvant, le plus souvent par nébulisation ou par distillation.

Lors de la délivrance de ces gélules ou comprimés végétaux, il faut préciser aux patients de les absorber avec un grand verre d'eau afin de favoriser la décomposition plus rapide de ces formes et une dissolution de la poudre.[193]

6.3. Les formes utilisées en externe

6.3.1. Les pommades

Une pommade est une préparation médicamenteuse de consistance molle, destinée à être appliquée sur la peau ou sur les muqueuses, composée d'un excipient gras et d'un ou plusieurs principes actifs qui y sont dissous ou émulsionnés

Les produits naturels pour la phase huileuse peuvent être par exemple : des huiles infusées, des huiles végétales ou essentielles etc.

6.3.2. D'autres formes utilisées en usage externe

De nombreuses autres formes réservées à usage externe sont utilisées en phytothérapie comme par exemple : les liniments, crèmes, baumes, les lotions, etc. [193]

7. Les principales indications thérapeutiques de nos plantes

Aujourd'hui on peut affirmer que la phytothérapie a toute sa place dans la pratique médicale. Elle peut être utilisée pour les troubles les plus courants comme une alternative au traitement allopathique et aussi en complément dans le but d'améliorer la tolérance, l'efficacité et de limiter les effets indésirables de ces traitements.

Elle peut être une alternative dans les troubles du quotidien comme :

- Les troubles du sommeil, les troubles anxieux : elle peut constituer un recours de première intention avec les plantes sédatives et/ou anxiolytiques (que nous allons développer par la suite) ;
- Les pathologies ORL ou respiratoires : comme l'angine, le rhume ou encore la bronchite, les plantes ayant des propriétés immunomodulatrice, antiseptique, anti-inflammatoire, antivirale, antibactérienne. Elles constituent aussi un traitement de premier choix pour soulager les symptômes et empêcher la surinfection bactérienne ;
- Les troubles digestifs : plantes du transit intestinal, stimulantes de la digestion, augmentant l'appétit, calmantes et antispasmodiques digestives ;
- Les douleurs aiguës ou chroniques : avec des plantes à visée anti-inflammatoire, antalgique ;
- En association au traitement allopathique : par exemple, en association aux somnifères pour limiter leurs effets indésirables, diminuer les doses et faciliter le sevrage.

8. Les plantes qui améliorent les insomnies, les troubles anxieux et les troubles de l'humeur

8.1. Les principales plantes anxiolytiques et sédatives

8.1.1. La passiflore



Figure 93: Passiflore, *Passiflora incarnata* L., Passifloraceae

La passiflore est Inscrite à la Pharmacopée Européenne, monographies 01/2008, 1459 corrigés 9.2 et 1882 (extrait sec de). Elle fait également partie des monographies de la Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) de l'EMA.

8.1.1.1. La fiche botanique

Originaire d'Amérique du sud, plus exactement des terres basses du Brésil tropical, la passiflore fut d'abord introduite en Afrique du Sud et ensuite distribuée vers l'Afrique de l'Est et de l'Ouest. La passiflore également appelée grenadille, pomme grenadille, fruit de la passion ou fleur de la passion (en référence à la forme des organes floraux évoquant les instruments de la Passion du Christ) a pour nom scientifique *Passiflora* sp. Cette liane grimpante peut atteindre 50 à 80 mètres de long et elle peut survivre plus de 4ans.

La passiflore appartient à la famille des Passifloracées et le genre *Passiflora* contient au moins 4 espèces de noms scientifique et français suivants : *Passiflora edulis* (Maracuja) ; *Passiflora ligularis* (Grenadille) ; *Passiflora mollissima* (Curuba) et *Passiflora quadrangularis* (Barbadine).

Parmi toutes ces espèces, la plus cultivée et répandue est la *Passiflora edulis* qui renferme deux variétés : la variété Edulée (de couleur violette) et la variété Flavicarpa (de couleur jaune) ou Maracuja.

[195]

8.1.1.2. Droque végétale

En phytothérapie, ce sont les parties aériennes de la passiflore qui sont les plus utilisées. Elles sont récoltées à la fin de l'été puis séchées. [196]

8.1.1.3. Les principes actifs de la drogue végétale

Les parties aériennes de la passiflore contiennent des C-hétérosides de flavones (vitexine, isovitexine...) et des alcaloïdes indoliques à squelette β -carboline (harmane...). La passiflore contient également, mais en faible quantité du maltol (2-méthyl-3-hydroxypyronone). [196]

8.1.1.4. Les propriétés pharmacologiques

Ces différents actifs ont des propriétés anxiolytiques, sédatives, antispasmodiques. Il semble que ces différentes actions sont dues à une interférence avec le système GABAérgique. Cependant, les constituants ne sont pas encore identifiés. [196]

8.1.1.5. L'utilisation médicale

La passiflore est traditionnellement utilisée pour soulager les symptômes légers du sommeil chez l'adulte et l'enfant et en cas de tension nerveuse légère.

D'après certains, elle peut être utilisée dans un contexte du sevrage des patients dépendants (opiacés, alcool, nicotine, alcool).

D'après les autorités de santé :

- L'EMA : l'agence européenne considère comme : « *traditionnellement établi l'usage de la passiflore pour soulager les symptômes modérés de stress et les troubles du sommeil qui en découlent* ».
- L'OMS : l'Organisation mondiale de la santé considère la passiflore comme : « *un sédatif léger efficace sur l'agitation nerveuse, les insomnies et l'anxiété* ». Elle reconnaît également son efficacité sur les troubles gastro-intestinaux liés à l'anxiété.
- La Commission E du ministère de la Santé allemand reconnaît l'utilisation de la passiflore dans les « *cas d'agitation liés à la nervosité* ».
- L'ESCAP : reconnaît son utilisation : « *dans les états d'agitation, de nervosité et d'irritabilité qui s'accompagnent de difficultés d'endormissement* ».

Le NIH (instituts nationaux américains de la santé) considèrent comme : « *probables les effets de la passiflore dans les états d'anxiété, de nervosité et d'agitation* ».

Elle est cultivée principalement pour ses fruits et ses vertus médicinales. Comme nous l'avons vu, ses parties aériennes sont utilisées en cas d'anxiété, nervosité, tachycardie, névralgie et dans les troubles du sommeil et digestifs d'origine nerveuse. Ces fruits de forme ovoïde et qui ressemblent à une petite pomme à chair jaune, ont un intérêt alimentaire. Ils sont consommés en frais, transformés en jus ou en sirop, simple ou en mélange avec le jus d'autres fruits, en glace, en cocktail ou en pâtisserie.

La drogue végétale peut être utilisée comme tisane pour usage oral ou encore sous forme de préparations à base de plantes dans les formes posologiques solides ou liquides pour usage oral.

[195] [196] [197]

Pour les adolescents, adultes et personnes âgées, l'HMPC conseille :

- En tisane : 1 à 2 grammes de la drogue végétale dans 150 ml d'eau bouillante (infusion), une à quatre fois par jour ;
- En poudre : 0,5 à 2 grammes, une à quatre fois par jour ;
- En extrait liquide, il existe différentes posologies en fonction du volume du solvant d'extraction (éthanol) utilisé. Exemples :
 - pour un extrait liquide (1:8) de 25% d'éthanol : 2 à 4 ml jusqu'à quatre fois par jour ;
 - pour un extrait liquide (1:8) de 45% d'éthanol : 2 ml jusqu'à trois fois par jour ;
 - pour un extrait liquide (1:3,6) de 60% d'éthanol : 1 ml trois à cinq fois par jour ;
 - pour un extrait liquide (1:1) de 25% d'éthanol : 0,5 à 2 ml jusqu'à quatre fois par jour ;
 - pour un extrait liquide (1:1) de 70% d'éthanol : 2 ml jusqu'à trois fois par jour.

[197]

8.1.1.6. Les précautions d'utilisation

Femmes enceintes et allaitantes : en l'absence de données suffisantes, l'utilisation de la passiflore pendant la grossesse et allaitement n'est pas recommandée.

Effets indésirables : des rares cas d'angéites, somnolence. Attention, elle peut altérer l'appétit à conduire des véhicules et à utiliser les machines.

Interactions médicamenteuses : interactions possibles avec d'autres sédatifs, calmants, hypnotiques : augmentation du risque de somnolence.

Contre-indications : en cas d'hypersensibilité aux substances actives.

L'utilisation chez les enfants de moins de 12 ans n'est pas recommandée, en raison du manque de données adéquates. [194][197]

- **Un exemple de complément alimentaire**



Figure 94 : *Phytostandard Passiflore*
du Laboratoire PiLeJe



Figure 95 : *Herboristerie du Valmont : Passiflore en vrac*

- **Exemples des phytomédicaments**

Voici quelques exemples de médicaments à base de passiflore : Anxemil[®] ; Arkogélules Passiflore[®], Nirva[®] et Passiflora incarnata teinture mère Boiron[®].

8.1.2. La valériane



Figure 96: Valériane, *Valeriana officinalis* L., *Caprifoliaceae*

La Valériane est inscrite à la Pharmacopée Européenne, monographies 07/2010, 2400 (extrait aqueux sec de) et 1899 (teinture de), 07/2014, 1898 (extrait hydroalcoolique sec de), 07/2015, 0453 (racine de) et 2526 (racine divisée de). Elle fait également partie des monographies de la Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) de l'EMA.

8.1.2.1. La fiche botanique

Originnaire d'Europe et d'Asie du Nord, la valériane est une plante vivace herbacée, à tige creuse, à feuilles en rosette et à fleurs blanches ou rosées groupées en cymes terminales. Ces feuilles sont opposées, dentées et divisées en 11 à 20 folioles. Ces tiges peuvent atteindre entre 60 et 150 cm. Elles sont raides, creuses, cannelées, striées et pubescentes. La période de floraison commence mi-juin jusqu'au mois de juillet. Elle possède des petites graines brunâtres et sa racine est un rhizome, très ramifiée et munie de plusieurs radicelles blanches, de couleur noir à l'extérieur et blanchâtre à l'intérieur, avec une odeur très forte et une saveur amère.

Elle est naturalisée un peu partout et pousse dans des sols frais et humides. Cette plante se multiplie très rapidement par ses semences et ses racines en devenant très envahissante.

Selon certains, il s'agit d'une espèce collective qui regroupe plusieurs sous-espèces à différent degré de ploïdie.

Le nom Valériane fait référence à Valeria, où la plante abondait. Son nom latin est *Valeriana officinalis* L. et en nom français : valériane, valériane commune, herbe aux chats (*en raison de l'attrance de ces animaux pour l'odeur qu'elle dégage*), herbes de Saint Georges ou encore valium végétal. Elle appartient à la famille de Caprifoliaceae précédemment Valerianaceae.

[200] [201]

8.1.2.2. La drogue végétale

En phytothérapie, on utilise l'ensemble de ces organes souterrains séchés (rhizome, les racines et les stolons), fragmentés ou entiers, décrits sous le nom de « racine de

valériane » dans la pharmacopée européenne. La racine de valériane est caractérisée par une forte odeur désagréable. [201]

8.1.2.3. Les principes actifs de la drogue végétale

Ces organes souterrains contiennent essentiellement des sesquiterpènes non volatiles (acides valérénique et acétoxyvalérénique...) et leurs teneurs peuvent atteindre près de 1%. L'acide valérénique est présenté comme étant le support de l'activité de la plante. De ce fait, dans la Pharmacopée européenne, les monographies relatives à la valériane et ses préparations s'appuient toutes sur la teneur en acides sesquiterpéniques et la présence des acides valérénique et acétoxyvalérénique pour déterminer leur conformité chimique. Ils renferment d'autres composés comme : des iridoïdes triesters (valépotriates [valtrate, isovaltrate...]) qui sont instables et une huile essentielle contenant des monoterpènes et des sesquiterpènes volatiles (valéranone ...). [201] [202]

8.1.2.4. Les propriétés pharmacologiques

Les activités sédative et anxiolytique de ces actifs sont liées à une activité GABAergique, selon différents modes d'actions (interaction avec les récepteurs : GABA-A, barbituriques ; augmentation de la libération et inhibition de la recapture du GABA). D'autres mécanismes d'actions sont également cités comme : l'interaction avec les récepteurs des BZD ou encore avec les récepteurs ML1, pour une activité mélatonergique.

Au départ, ces activités ont été attribuées aux valépotriates, mais cela a été écarté à cause de leur solubilité et de leur instabilité ainsi que leurs effets cytotoxique et mutagène. Les sesquiterpènes, surtout l'acide valérénique, semble être responsable de ces effets sédative et anxiolytique. Les études réalisées montrent que la différence de ces résultats inconstants peut être attribuée en partie à la variabilité interindividuelle.

Des études contradictoires existent sur le rôle de la valériane sur l'anxiété, car le GABA présent dans ces racines ne traverse pas la BHE. Deux méta-analyses affirment l'effet significatif de la valériane sur le sommeil.

[201] [202]

8.1.2.5. L'utilisation médicale

En France, la valériane est traditionnellement utilisée dans les troubles mineurs du sommeil. La commission européenne et l'OMS reconnaissent l'usage de la valériane pour traiter l'anxiété, l'agitation nerveuse et les troubles du sommeil qui en résultent.

D'après les autorités de santé :

- L'EMA : considère comme : « *scientifiquement bien établi l'usage de la valériane pour soulager la tension nerveuse légère et les troubles du sommeil* ».
- L'OMS : considère la valériane comme : « *un sédatif léger capable de favoriser le sommeil* » surtout lorsque les insomnies sont liées à l'anxiété ».
- La Commission E : reconnaît son utilisation dans les cas « *d'agitation et de problèmes d'endormissement liés à la nervosité* ».
- L'ESCAP : reconnaît son utilisation pour « *soulager les tensions nerveuses modérées et temporaires et/ou les problèmes d'endormissement* ».

- Le NIH : considèrent que « *l'usage de la valériane contre les troubles du sommeil est confirmé par de bonnes évidences scientifiques, mais que son usage pour soulager l'anxiété repose sur des évidences scientifiques peu claires. Le NIH affirme également que de bonnes évidences scientifiques s'opposent à son usage comme sédatif, en particulier dans le cadre de l'épilepsie* ».

Les racines de la valériane peuvent être utilisées comme tisane pour usage oral ou encore sous formes des préparations à base de plantes dans les formes posologiques solides ou liquides pour usage oral.

Il existe une utilisation médicale bien établie pour la valériane que l'on trouve dans les monographies de la Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) de l'EMA. Pour soulager la tension nerveuse, une dose unique de 400 à 600 mg d'extrait sec jusqu'à trois fois par jour et pour soulager les troubles du sommeil, une dose unique de 400 à 600 mg d'extrait sec de valériane une demi-heure à une heure avant le coucher avec une dose plus tôt le soir, si nécessaire. La posologie journalière maximale est de quatre doses uniques. Au vu de son efficacité progressive et pour obtenir un effet optimal du traitement, il est recommandé de poursuivre l'utilisation sur une durée de 2 à 4 semaines.

Le HMPC conseille également l'utilisation des extraits hydroalcooliques, à un titre allant de 40 à 70% d'éthanol pour 2 à 3 grammes de drogue sèche par prise. Ces indications concernent le soulagement de la tension nerveuse légère (3 prises/jour) et des troubles du sommeil (1 prise une demi-heure à une heure avant le coucher) sur une période de 2 à 4 semaines. D'autres préparations comme des extraits ainsi que l'huile essentielle sont traditionnellement utilisées pour soulager ces symptômes. Dans la pharmacopée française, nous avons deux monographies de valériane pour les préparations homéopathiques. [203]

On trouve la valériane souvent associée à d'autres plantes réputées sédatives dans les préparations.

8.1.2.6. Les précautions d'utilisation

Femmes enceintes ou allaitantes : la sécurité pendant la grossesse et l'allaitement n'a pas été établie. En l'absence de données suffisantes, l'utilisation pendant la grossesse et l'allaitement n'est pas recommandée.

Effets indésirables : des effets gastro-intestinaux peuvent apparaître après l'absorption des préparations à base de valériane.

Les interactions médicamenteuses : le simple bon sens doit amener à éviter l'association avec les substances sédatives.

Contre-indications : en cas d'hypersensibilité aux substances actives.

L'OMS et l'EMA déconseillent la valériane chez l'enfant de moins de 12 ans, en raison du manque de données adéquates.

[203]

- **Un exemple de complément alimentaire**



Figure 97 : Phytostandard Valériane du Laboratoire PileJe



Figure 98 : Les racines de Valériane en vrac

- **Exemples des phytomédicaments**

Voici l'exemples de quelques médicaments à base de valériane : Arkogélules Valériane® ; Elusanes Valériane® et Vitaflor Valériane®.

8.1.3. L'aubépine



Figure 99 : Aubépine, *Crataegus* sp., Rosaceae

Inscrite à la Pharmacopée Européenne, monographies 04/2013, 1220 (baie d'), 01/2010, 1432 corrigés 9.2 (feuille et fleur d'), 01/2008, 1864 (extrait fluide quantifié de feuille et fleur) et 01/2010, 1865 (extrait sec de feuille et fleur). Elle fait également partie des monographies de la Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) de l'EMA.

8.1.3.1. La fiche botanique

Très répandue en Europe, l'aubépine est un arbuste épineux des zones tempérées, elle s'installe aux bords de ruisseaux et des fossés, dans les clairières et en plein soleil. D'après la pharmacopée européenne, elle rassemble de nombreuses espèces du genre *Crataegus*. Le *Crataegus* est un genre qui compte des centaines d'espèces dont les deux principales sont : le *Crataegus monogyne* Jacq. et le *Crataegus laevigata* (Poiret) DC.

Il n'est pas toujours évident d'identifier une espèce spécifique d'aubépine car toutes les caractéristiques ne sont pas présentes en même temps. Voici quelques caractéristiques : les feuilles de ce genre qui appartient à la famille des Rosacées sont découpées, 3 à 7 lobes plus ou moins marquées en fonction de l'espèce ; les fleurs sont à cinq pétales

rondes, blanches, voyantes et regroupées en corymbes avec beaucoup d'étamines et le nombre de carpelles est en fonction de l'espèce ; le fruit, de couleur rouge à orange jusqu'au bleu noir selon les espèces, possède un nombre de noyau qui dépend du nombre de carpelles dans la fleur.

[206] [207]

8.1.3.2. La drogue végétale

En pharmacie, la sommité fleurie, sous le nom de « feuille et fleur d'aubépine » dans la pharmacopée européenne est la partie de la plante la plus utilisée. [207]

On utilise également les feuilles, les fleurs et éventuellement les fruits des hybrides et des espèces voisines. [208]

8.1.3.3. Les principes actifs de la drogue végétale

L'activité pharmacologique de la plante est attribuée aux polyphénols : flavonoïdes (C-hétérosides de flavones) et oligomères proanthocyanidoliques présents dans la drogue. [208]

8.1.3.4. Les propriétés pharmacologiques

Ces drogues végétales sont utilisées pour profiter de ses différentes propriétés :

- Cardiotonique ;
- Vasodilatateur ;
- Tonique vasculaire ;
- Anti-inflammatoire circulaire ;
- Antioxydant ;
- Antihypertenseur... [206]

Mais dans le cadre de la thèse, les propriétés sédatives et anxiolytiques sont celles qui nous intéressent.

Il n'existe pas d'essai clinique consacré uniquement à l'effet sédatif ou anxiolytique de l'aubépine chez l'homme, mais lors d'un essai clinique sur l'effet hypotenseur de l'aubépine, les auteurs ont constaté une diminution de l'anxiété chez les patients après dix semaines de traitement. [207]

8.1.3.5. L'utilisation médicale

L'aubépine, « *la plante des cœurs brisés* » est traditionnellement utilisée dans les troubles de l'érythisme cardiaque nerveux temporaire (adulte) et en cas de troubles mineurs du sommeil et neurotoniques (adulte et enfant). [208][209]

D'après les autorités de santé :

- L'EMA : considère comme : « *traditionnellement établi l'usage d'extraits d'aubépine pour soulager, chez les adultes, les symptômes des troubles du rythme cardiaque temporaires dus à la nervosité (par exemple, palpitations ou battements surnuméraires perçus en lien avec l'anxiété modérée), uniquement lorsque la possibilité de troubles plus graves a été exclue, par un médecin.*

De plus, elle reconnaît comme « traditionnellement établi » l'usage d'extraits d'aubépine pour soulager les symptômes légers du stress et pour favoriser le sommeil, chez les adultes et les adolescents (plus de 12 ans) ».

- L'OMS : considère comme « *cliniquement établi* » l'usage d'extraits d'aubépine dans le traitement des « *insuffisances légères des capacités cardiaques* » et comme « *traditionnel* » leur usage dans « *le soutien des fonctions du cœur et des vaisseaux sanguins* ».
- La Commission E : reconnaît l'usage des extraits d'aubépine dans le traitement « *des insuffisances cardiaques légères, des troubles cardiaques liés à la nervosité et comme soutien des fonctions du cœur et des vaisseaux* ».
- L'ESCOP : reconnaît son utilisation selon les mêmes termes que la Commission E. On sait qu'il existe une relation entre le stress, les troubles psychologiques et le cœur.

On voit souvent en pharmacie que les personnes qui ont subi une intervention du cœur sont souvent en dépression clinique après cette intervention. Et à l'inverse, les troubles anxieux et les troubles de l'humeur sur une longue durée peuvent favoriser l'apparition des troubles cardiaques. Comme nous l'avons vu précédemment, le stress altère l'axe hypothalamo-surrénalien qui peut favoriser les états prothrombiques.

Cette plante aux vertus spasmorelaxants et calmants, s'avère bénéfique chez les personnes présentant une certaine nervosité ou irritabilité passagère.

L'aubépine peut être utilisée comme tisane pour usage oral ou encore sous formes de préparations à base de plantes dans les formes posologiques solides ou liquides pour usage oral.

Pour soulager les symptômes légers du stress et pour aider à dormir l'HMPC conseille :

- une dose unique de 190 à 350 mg et une dose quotidienne de 570 à 1750 mg de l'aubépine sous forme de poudre ; une dose unique de 250 mg et une dose quotidienne de 750 à 1000 mg de l'extrait sec de l'aubépine (4-5:1, eau). [209]

La Pharmacopée française recommande une à deux tasses par jour de 2,5 g de drogue sèche chacune, infusée pendant 15 minutes.

L'ESCOP évoque plusieurs posologies pour la feuille et les fleurs, chez l'adulte :

- « *160-900 mg par jour d'extrait hydroalcoolique quantifié en flavonoïdes ou en proanthocyanidines oligomériques* ;
- *1 à 1,5 g de drogue fragmentée, 3 à 4 fois par jour* ;
- *2 à 5 g de poudre par jour* ;
- *autres (dose quotidienne) : 20 gouttes 2-3 fois/jour de teinture ; ; 50-300 mg 3 fois/jour d'extrait sec ; 50 gouttes 3 fois/jour de macérât glycéринé.* » [207]

8.1.3.6. Les précautions d'utilisation

Femmes enceintes et allaitantes : la sécurité pendant la grossesse et l'allaitement n'a pas été établie. En l'absence de données suffisantes, l'utilisation pendant la grossesse et l'allaitement n'est pas recommandée. [209]

Effets indésirables : l'aubépine est une plante avec une très bonne tolérance. Les effets indésirables semblent très rares (étourdissement, vertige, nausées). [207]

Les interactions médicamenteuses : les interactions avec les antihypertenseurs et la digoxine sont évoquées, mais apparaissent cliniquement faibles. [207]

Les contre-indications : en cas d'hypersensibilité aux substances actives. [209]

- **Un exemple de complément alimentaire**



Figure 100 : Phytostandard Aubépine du Laboratoire PiLeJe :



Figure 101 : L'aubépine en vrac

- **Exemples des phytomédicaments**

Voici quelques exemples : Arkogélules Aubépine® ; Elusanes Aubépine® et Cardiacalm®

8.1.4. L'eschscholtzia (pavot de Californie)



Figure 102: Eschscholtzia, Eschscholtzia californica Cham., Papaveraceae

Elle fait partie des monographies de la Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) de l'EMA.

8.1.4.1. La fiche botanique

Le pavot de Californie est originaire de Californie, introduit en Europe vers les années 1970. Il appartient à la famille des *Papaveraceae*, c'est le cousin germain du pavot d'Europe et d'Afrique du Nord : le coquelicot. Tous les deux sont parents directs du pavot somnifère à partir duquel on extrait l'opium. [213]

L'eschscholtzia, à l'état sauvage est une plante vivace, herbacée de 30 à 50 centimètres de hauteur avec les caractéristiques suivantes. Ses feuilles sont délicatement découpées, ses fleurs sont composées de quatre pétales protégés par deux sépales caducs, de couleur orangée et son fruit est une silique à 10 nervures, très allongé avec de nombreuses graines.[212]

8.1.4.2. La drogue végétale

On utilise la partie aérienne en thérapeutique. [214]

8.1.4.3. Les principes actifs de la drogue végétale

Ces parties aériennes fleuries contiennent des alcaloïdes isoquinoléiques responsables de ses propriétés pharmacologiques. [214]

8.1.4.4. Les propriétés pharmacologiques

L'eschscholtzia est reconnue pour ses propriétés anxiolytiques, sédatives et antispasmodiques. Elle apporte un sommeil plus réparateur, en diminuant la nervosité et l'agitation au coucher. [214]

8.1.4.5. L'utilisation médicale

L'eschscholtzia est traditionnellement utilisée dans la prise en charge symptomatique d'états de stress léger ou des troubles mineurs du sommeil, chez les adultes et les enfants de plus de 12 ans. [214][215]

C'est une plante à la fois puissante et douce qui saura calmer et apaiser, l'anxiété, la nervosité et les troubles du sommeil.

Pour la préparation à base de poudre, il est recommandé :

- Pour le soulagement des symptômes légers du stress mental :
 - 480 à 600 mg en dose unique
 - 960 à 1500 mg en dose journalière
- Pour favoriser le sommeil :
 - 480 mg en dose unique
 - 960 à 1500 mg en dose journalière, une dose avec le dîner et une autre 30 à 60 minutes avant le coucher. [215]

Elle est énormément cultivée pour la beauté de ses belles fleurs orangées.

8.1.4.6. Les précautions d'utilisation

Femme enceintes ou allaitantes : la sécurité pendant la grossesse et l'allaitement n'a pas été établie. En l'absence de données suffisantes, l'utilisation pendant la grossesse et l'allaitement n'est pas recommandée. [215]

Effets indésirables : aucun effet indésirable signalé, néanmoins l'utilisation des racines doit être évitée, due à une teneur très élevée en alcaloïdes. [214]

Interactions médicamenteuses : aucune interaction signalée. [215]

Contre-indications : en cas d'hypersensibilité aux substances actives. [215]

- **Un exemple d'un phytomédicament**



Figure 103 : Eschscholtzia du Laboratoire Arkopharma



Figure 104 : Eschscholtzia en vrac*

8.1.5. Le houblon



Figure 105 : Houblon, *Humulus lupulus L.*, *Cannabaceae*

Inscrit à la Pharmacopée Européenne, 01/2011, 1222 corrigé 9.2 (cône de).
Il fait également partie des monographies de la Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) de l'EMA.

8.1.5.1. La fiche botanique

Le houblon, de nom latin *Humulus lupulus L.*, de la famille des *Cannabaceae* est une liane herbacée, vivace et dioïque des zones tempérées. Il possède des feuilles opposées lobées avec les fleurs femelles jaune-verdâtres, ovoïde, groupées en cônes et formées d'écaillés membraneuses. [219]

8.1.5.2. La drogue végétale

L'inflorescence femelle du houblon est la partie de la plante utilisée en phytothérapie. [219]

8.1.5.3. Les principes actifs de la drogue végétale

Ses principaux constituants sont : les dérivés polyphénoliques (flavonoïdes, oligomères proanthocyanidoliques) et les dérivés d'un 1-acyl-phloroglucinol responsables de l'amertume (humulone, lupulone...). [219]

8.1.5.4. Les propriétés pharmacologiques

Ces différents actifs donnent au houblon des propriétés sédative, relaxante, faiblement oestrogénique, antibactérienne, antifongique. [219]

8.1.5.5. L'utilisation médicale

Le houblon est traditionnellement utilisé dans la prise en charge du stress mental modérée et des troubles mineurs du sommeil chez les adultes et les enfants de plus de 12 ans.

Selon les études réalisées récemment, le houblon semble avoir des propriétés chimio préventives à l'égard des cancers et neuroprotectrices vis-à-vis des lésions provoquées par une ischémie cérébrale. Des études sont également en cours pour son action favorable sur le diabète de type 2. [219]

D'après les autorités de santé :

- L'EMA : considère comme « *traditionnel l'usage du houblon dans « la prise en charge des formes modérées de stress psychologique et pour favoriser le sommeil ».*
- L'OMS : considère le houblon comme « *un traitement traditionnel de la tension nerveuse et des insomnies, ainsi que des troubles digestifs et de la perte d'appétit ».*
- La Commission E : reconnaît l'usage du houblon « *dans les troubles de l'humeur comme l'agitation, l'anxiété et les troubles du sommeil ».*
- L'ESCOP : reconnaît l'utilisation du houblon contre « *la nervosité, les tensions et les troubles du sommeil ».*

(Son emploi le plus important concerne la brasserie.)

La drogue végétale peut être utilisée broyée sous forme de tisane ou encore sous forme de préparations à base de plante solide ou liquide à usage oral.

Les posologies sont les suivantes :

- En cas de stress mental (en dose unique) :
 - Tisane : 500 mg de substance végétale broyée dans 150-200 ml d'eau bouillante, en perfusion à base de plantes, jusqu'à 4 fois par jour.
 - Substance végétale en poudre : 400 mg deux fois par jour chez l'adulte et 200 mg deux fois par jour chez l'adolescent.
 - Extrait liquide (1:1, éthanol 45%) : 0,5 à 2,0 ml, jusqu'à 3 fois par jour.

- Extrait liquide (1:10, vin doux) : 19 g, 2 à 3 fois par jour.
- Teinture (1:5, éthanol 60%) : 1-2 ml, jusqu'à 3 fois par jour.
- Extrait sec (4-5:1, méthanol 50%) : 125 mg, 2-3 fois par jour.
- Pour aider à dormir (en dose unique) :
 - Tisane : 500-1000 mg de substance à base de plantes broyée dans 150-200 ml d'eau bouillante, en infusion de fines herbes, 30 à 60 minutes avant le coucher.
 - Substance végétale en poudre : 800-2000 mg, 30 à 60 minutes avant le coucher.
 - Extrait sec (4-5 : 1) (solvant d'extraction méthanol) : 125-250 mg, 60 minutes avant le coucher. [220]

8.1.5.6. Les précautions d'utilisation

Femmes enceintes ou allaitantes : la sécurité pendant la grossesse et l'allaitement n'a pas été établie. En l'absence de données suffisantes, l'utilisation pendant la grossesse et l'allaitement n'est pas recommandée.

Effets indésirables : aucun connu.

Interactions médicamenteuses : les effets du houblon pourraient s'ajouter à ceux des médicaments dont l'action est sédatrice ou oestrogénique mais rien de signalé.

Contre-indications : en cas d'hypersensibilité aux substances actives.

[220]

- **Un exemple de complément alimentaire**



Figure 106 : Houblon du Laboratoire Naturactive



Figure 107 : Houblon, cône en vrac

- **Exemple d'un médicament phyto-médicament** : Arkogélules Houblon®

8.1.6. Le coquelicot



Figure 108 : Coquelicot, *Papaver rhoeas* L., *Papaveraceae*

Inscrit à la Pharmacopée Européenne, monographie 01/2011, 1881 9.2 (pétales de).

8.1.6.1. La fiche botanique

Le coquelicot, *Papaver rhoeas* L. appartenant à la famille des *Papaveraceae*, est une messicole, herbacée très commune dans les terrains vagues, les friches au milieu des cultures et qui peut atteindre 80 centimètres. Elle possède des feuilles dentées et des fleurs rouges à deux sépales ainsi que quatre pétales. [224] [225]

8.1.6.2. La drogue végétale

Ce sont ces fleurs à quatre pétales qui constituent la drogue. [224]

8.1.6.3. Les principes actifs de la drogue végétale

Elles renferment des anthocyanes et une faible quantité d'alcaloïdes dérivés du squelette isoquinoléique dont le principal est la rhœadine. [224]

8.1.6.4. Les propriétés pharmacologiques

L'activité pharmacologique de la rhœadine n'est pas connue, néanmoins des molécules proches possèdent des effets sédatifs.

Une étude réalisée sur la souris, par Soulimani *et al.* en 2001 a démontré un effet sédatif du coquelicot à partir de 400 mg d'extrait de plantes sèches. Cependant, à l'heure actuelle aucune étude clinique ne démontre cet effet chez l'homme. [226] [227]

Le coquelicot est également un antitussif léger.

8.1.6.5. L'utilisation médicale

Ces pétales, sont traditionnellement utilisés dans les états de nervosité et des troubles mineurs du sommeil de l'adulte et de l'enfant, ainsi que dans les troubles de l'érythisme cardiaque de l'adulte et dans le traitement symptomatique des toux bénignes occasionnelles. Les pétales du coquelicot font partie des sept espèces pectorales et sont utilisés comme agent colorant dans les tisanes. [224]

Le docteur Valnet conseille en infusion 10 à 15 grammes de pétales secs par litre d'eau. Pour une tasse de 250 ml, cela nous fait 2,5 et 3,5 grammes de pétales.

8.1.6.6. Les précautions d'utilisation

Femme enceintes et allaitantes : la sécurité pendant la grossesse et l'allaitement n'a pas été établie. En l'absence de données suffisantes, l'utilisation pendant la grossesse et l'allaitement n'est pas recommandée.

Effets indésirables : certaines personnes peuvent présenter une sensibilité au coquelicot. Il est préférable de commencer par des petites doses. Des études ont démontré une toxicité chez la souris à partir de 2 grammes d'extrait de plantes sèches par kg. Cela correspond à 20 grammes de plantes fraîches par kg pour un individu. [226][228]

Interactions médicamenteuses : aucune connue.

Contre-indications : en cas d'hypersensibilité aux substances actives. Certaines personnes peuvent présenter une sensibilité au coquelicot. Il est préférable de commencer par des petites doses.

- **Un exemple de complément alimentaire**



Figure 109 : Coquelicot du Laboratoire Arkopharma



Figure 110 : Coquelicot, pétales en vrac

8.1.7. La mélisse



Fiche 111 : Mélisse, *Melissa officinalis* L., Lamiaceae

Inscrite à la Pharmacopée Européenne, monographies 01/2011, 1447 corrigé 9.2 (feuille de) et 01/2010, 2524 (extrait sec de feuille). Elle fait également partie des monographies de la Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) de l'EMA.

8.1.7.1. La fiche botanique

La mélisse de nom latin *Melissa officinalis* L. appartient à la famille des *Lamiaceae*, est un sous-arbrisseau en touffes, vivace. C'est une plante qui pousse spontanément dans les bois, les bords des chemins. Il s'agit également d'une plante cultivée dans toute l'Europe qui a une préférence pour les endroits ombragés et frais.

Cette plante vivace peut atteindre entre 30 à 80 centimètres de hauteur, elle est facilement reconnaissable grâce à l'odeur de citron qu'elle dégage. Ceci justifie qu'elle ait d'autres noms comme : citronnelle, citronnade, herbe au citron, piment des abeilles ou encore thé de France.

Elle possède des feuilles simples, ovales, opposées, légèrement cordiformes, pétiolées, largement dentées, à nervation réticulée et de couleur vert foncé. Ces fleurs sont en cyme axillaire à corolle blanche de fois maculée de rose. [232] [233]

8.1.7.2. La drogue végétale

Les parties utilisées sont les feuilles et les sommités fleuries qui dégagent une odeur citronnée et qui peuvent être utilisées fraîches ou séchées.

8.1.7.3. Les principes actifs de la drogue végétale

La drogue renferme des acides-phénols, dérivés de l'acide caféique (acide rosmarinique) ; des flavonoïdes ; des acides triterpéniques et une huile essentielles riche en aldéhydes monoterpéniques (citral, citronellal) responsable de son parfum. [232]

8.1.7.4. Les propriétés pharmacologiques

Ces actifs confèrent à cette plante des propriétés sédative, spasmolytique, antioxydante, antibactérienne, antivirale (antiherpétique). [232]

Les propriétés anxiolytiques semblent être dues à la potentialisation du GABA par inhibition de l'enzyme GABA transaminase (GABA-T) par l'acide rosmarinique et les triterpénoïdes (acide ursolique, acide oléanolique). [234]

8.1.7.5. L'utilisation médicale

L'EMA considère comme traditionnellement établi l'usage de la mélisse pour « *soulager la tension nerveuse légère et aider à l'endormissement ainsi que pour le traitement symptomatique des troubles gastro-intestinaux bénis* » comme les : ballonnements épigastriques, flatulences, coliques. Elle recommande d'en réserver l'usage aux patients de plus de 12 ans.

D'après d'autres autorités de santé :

- L'OMS : reconnaît l'utilisation de la mélisse pour « *soulager les spasmes gastro-intestinaux, ainsi que son utilisation locale dans le traitement de l'herpès labial* ».
- La Commission E : reconnaît l'utilisation de la mélisse dans les « *de problèmes d'endormissement liés à la nervosité, ainsi que pour les douleurs gastro-intestinales fonctionnelles* ».

- L'ESCOP : reconnaît l'usage de la mélisse par voie générale contre « *la tension nerveuse, l'agitation et l'irritabilité* » ainsi que pour le « *traitement symptomatique des troubles digestifs (spasmes légers)* ». Son utilisation sous forme de crème en cas d'herpès labial est également reconnue ».

En raison de son odeur elle est également utilisée en cosmétologie pour parfumer les produits cosmétiques, tels que les crèmes corporelles.

La Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) recommande pour les adolescents de plus de 12 ans, les adultes et les personnes âgées les posologies suivantes :

- En tisane : 1,5 à 4,5 g de drogue divisée dans 150 ml d'eau bouillante, en infusion, 1 à 3 fois par jour.
- En poudre : 0,19 à 0,55 g, 2 à 3 fois par jour.
- En extrait liquide (1:1, éthanol à 45-53 %) : 2 à 4 ml, 1 à 3 fois par jour.
- En teinture (1:5, éthanol à 45-53%) : 2 à 6 ml, 1 à 3 fois par jour.

[235]

8.1.7.6. Les précautions d'utilisation

La mélisse ne doit pas être confondue, en raison de son odeur avec la véritable citronnelle (*Cymbopogon* spp., *Poaceae*).

Femmes enceintes et allaitantes : la sécurité pendant la grossesse et l'allaitement n'a pas été établie. En l'absence de données suffisantes, l'utilisation pendant la grossesse et l'allaitement n'est pas recommandée.

Effets indésirables : aucun signalé.

Interactions médicamenteuses : aucune signalée.

Contre-indications : en cas d'hypersensibilité aux substances actives.

L'utilisation n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 12 ans en raison du manque de données adéquates.

[235]

- **Un exemple de complément alimentaire**



Figure 112 : Phytostandard
Mélisse du Laboratoire PiLeJe



Figure 113 : Mélisse, feuilles en vrac

- **Exemple d'un phytomédicament** : Arkogélules Mélisse®

8.1.8. Le tilleul



Figure 114 : Tilleul, *Tilia cordata* Mill. ou *Tilia platiphyllos* Scop., Malvaceae

Inscrit à la Pharmacopée Européenne, monographie 01/2008, 0957 (fleur de). Il fait également partie des monographies de la Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) de l'EMA.

8.1.8.1. La fiche botanique

Les tilleuls sont des grands arbres des régions tempérées à écorce grise et lisse, à feuilles cordiformes et à fleurs parfumées en cymes odorantes, unies à leur base à une bractée de couleur jaunâtre. Cette plante des régions tempérées possède une taxonomie du genre un peu délicate et saturée par des nombreuses synonymies et des descriptions des espèces et des variétés. Souvent, il s'agit des hybrides, car toutes les espèces européennes sont interfertiles. Les espèces les plus fréquentes sont :

- Le tilleul à petites feuilles, *T. cordata* Mill. (= *T. parvifolia* Ehrh. ex Hofm) ;
- Le tilleul à grandes feuilles, *T. platiphyllos* Scop. (avec trois sous-espèces : *platiphyllos*, *cordifolia* et *pseudorubra*) ;
- L'hybride des précédents : *T. x vulgaris* Hayne (= *T. x europea* L. = *T. intermedia* DC. = tilleul de Hollande) ;
- *T. tomentosa* Moench = *T. argentea* DC. : le tilleul d'Italie est une autre espèce souvent cultivée dans les villes comme arbre ornemental qui ne doit pas être employée pour un usage médicinal.

[239] [240]

8.1.8.2. La drogue végétale

Les parties utilisées sont les inflorescences et leurs bractées. L'aubier de tilleul, qui correspond à l'écorce sans suber est également utilisé en phytothérapie. [239][241]

8.1.8.3. Les principes actifs de la drogue végétale

Ces inflorescences sont riches en composés phénoliques (acides-phénols, catéchols et surtout flavonoïdes). On trouve également du mucilage et une huile essentielle à monoterpènes et sesquiterpènes oxygénés (le farnésol et son acétate), qui est responsable de l'odeur de cette plante.

Il est admis que l'aubier de tilleul renferme des polyphénols mais la présence de phloroglucinol n'est pas uniformément reconnue. Pour certains auteurs, il y a du phoroglucinol et pour d'autres non. [239] [240] [241]

8.1.8.4. Les propriétés pharmacologiques

Les inflorescences et bractées de tilleul sont modérément sédatives du système nerveux central et spasmolytique.

L'aubier de tilleul est un cholérétique et cholagogue et diurétique.

[239] [240]

8.1.8.5. L'utilisation médicale

D'après l'HMPC, les inflorescences de tilleul sont traditionnellement utilisées par voie orale, sous forme de tisane pour traiter les troubles mineurs du sommeil chez l'adulte et également pour soulager les symptômes liés à un rhume banal et les états neurotoniques.

[242]

L'aubier est traditionnellement utilisé dans les affections hépato-biliaires et pour favoriser l'élimination urinaire et digestive. Il semble avoir un intérêt dans la dyskinésie biliaire mais cela n'a pas encore été démontré cliniquement.

Les inflorescences sont utilisées en cosmétologie pour leurs propriétés adoucissantes.

[239] [240]

L'HMPC recommande pour les adolescents, adultes et personnes âgées :

- En tisane : une dose de 1,5 g de la drogue végétale broyée dans 150 ml d'eau bouillante en infusion, 2 à 4 fois par jour ;
- En extrait liquide (1:1, éthanol 25%) : une dose unique de 2 ml 1 à 2 fois par jour pour une dose journalière 2 à 4 ml ;

En teinture (1:5, éthanol 45%) : une dose unique 1 à 2 fois par jour et pour une dose journalière 1 à 2 ml.

[242]

8.1.8.6. Les précautions d'utilisation

Femmes enceintes et allaitantes : la sécurité pendant la grossesse et l'allaitement n'a pas été établie. En absence de données suffisantes, l'utilisation pendant la grossesse et l'allaitement n'est pas recommandée.

Effets indésirables : aucun signalé.

Interactions médicamenteuses : aucune signalée.

Contre-indications : en cas d'hypersensibilité aux substances actives.

L'utilisation n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 12 ans en raison du manque de données adéquates.

[242]

Compte tenu de ses effets diurétiques, on l'évite en cas de calculs urinaire et biliaires de grande ampleur.



Figure 115 : Tilleul, feuilles en vrac*

8.1.9. L'aspérule odorante



Figure 116 : *Asperula odorata*, *Galium odoratum* (L.) Scop., Rubiaceae

Inscrite à la pharmacopée européenne, monographie : plantes pour tisanes (1435)

8.1.9.1. La fiche botanique

L'aspérule est une petite herbacée de nom latin *Galium odoratum* (L.) Scop. (synonyme *Asperula odorata* L.), appartenant à la famille des Rubiaceae. C'est une plante vivace, tapissante qu'on trouve dans les sous-bois humides. On la trouve dans presque toute la France, l'Asie occidentale et l'Afrique du Nord. Elle présente des tiges quadrangulaires, des feuilles opposées, à bords rugueux, verticillées avec des stipules développées et de corymbes terminaux de petites fleurs blanches.

L'aspérule est connue sous différents noms tels que : reine des bois, hépatique odorante, hépatique étoilée, petit muguet, muguet des dames, thé suisse, belle étoile.

[241] [245][246]

8.1.9.2. La drogue végétale

La partie utilisée est constituée par la partie aérienne. [246]

8.1.9.3. Les principes actifs de la drogue végétale

Les parties aériennes renferment des iridoïdes et de la coumarine responsable de cette odeur caractéristique de « foin coupé ». [245]

8.1.9.4. Les propriétés pharmacologiques

L'aspérule possède des propriétés antispasmodiques et sédatives du système nerveux, en usage interne. [246]

8.1.9.5. L'utilisation médicale

Les parties aériennes sont traditionnellement utilisées dans le traitement de la nervosité et des troubles mineurs du sommeil ; comme traitement adjuvant de la composante douloureuse des troubles fonctionnels digestifs. En médecine populaire, il est employé, en usage externe, pour ses qualités adoucissante, cicatrisante et antiseptique. [245] [246]

A titre d'exemple, dans les troubles du sommeil, on peut utiliser entre 2,5 à 5 g de drogue végétale dans 150 ml d'eau bouillante (dose adulte) en infusion, ½ heure à 1 heure avant le coucher. La partie aérienne est infusée légèrement dans l'eau car elle dégage une amertume désagréable au-delà de dix minutes. [246]

8.1.9.6. Les précautions d'utilisation

En grande quantité, la coumarine peut provoquer des dégâts irréversibles sur le foie, des maux de tête, des nausées, des vertiges ou de la somnolence (hépatotoxicité à fortes doses). Attention chez les patients sous traitement anticoagulant car risque d'hémorragie. [245]

- **Un exemple de complément alimentaire**



Figure 117 : Aspérule odorante (teinture mère) du Laboratoire Dietant



Figure 118 : Aspérule, parties aériennes en vrac

8.1.10. La lavande



Figure 119: Lavande vraie, *Lavandula angustifolia* Mill., Lamiaceae

Inscrite à la Pharmacopée Européenne, monographies 07/2018, 1534 (fleur de) et 1338 (huile essentielle de). Elle fait également partie des monographies de la Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) de l'EMA.

8.1.10.1. La fiche botanique

La lavande est un sous-arbrisseau appartenant au genre *Lavandula* et à la famille des *Lamiaceae*. Elle possède, des rameaux dressés, ramifiés, des feuilles vertes, étroites et coriaces et des petites fleurs odorantes, en épis bleu-violacé. C'est une plante spontanée et cultivée dans les régions sèches du pourtour méditerranéen.

Il existe deux espèces de Lavande et un hybride qui possèdent les mêmes propriétés médicinales. Elles sont utilisées en pharmacie et en cosmétique pour leur huile essentielle.

Il s'agit de :

- *Lavandula angustifolia* Mill. (= *L. officinalis* Chaix = *L. vera* DC.) = lavande officinale ou lavande commune ou lavande vraie ;
- *Lavandula latifolia* Medik. = lavande aspic ou grande lavande;
- *Lavandin* (hybride): *Lavandula x intermedia* Emeric ex Loisel.

[246] [250]

8.1.10.2. La drogue végétale

Les parties utilisées sont les fleurs et sommités fleuries. [246]

8.1.10.3. Les principes actifs de la drogue végétale

La drogue renferme une huile essentielle, des coumarines simples et des acides-phénols. Les principaux constituants de l'huile essentielle sont le linalol et son ester et l'acétate de linalyle. L'huile essentielle de lavande aspic est riche en cinéole et en camphre. [246]

8.1.10.4. Les propriétés pharmacologiques

La lavande vraie (essentiellement l'huile essentielle) possède des propriétés sédative, anxiolytique, antispasmodique, antiseptique et vermifuge. [246] [250]

8.1.10.5. L'utilisation médicale

Conformément à l'HMPC les fleurs et les sommités sont traditionnellement utilisées dans les états neurotoniques et dans les troubles mineurs du sommeil chez l'adulte et les enfants. [251]

En usage local on l'utilise grâce à ses propriétés antiseptiques pour traiter des petites plaies ; en cas d'érythème solaire, en cas de rhume et également en bain de bouche. [250]

L'HMPC recommande pour les adolescents, adultes et personnes âgées :

- Par voie orale : une dose quotidienne de 20 à 80 mg ;
- Comme additif de bain : 1 à 3 g par bain complet une fois par jour (température de bain recommandée : 35 à 38 °C pendant 10 à 20 minutes).

8.1.10.6. Les précautions d'utilisation

Femmes enceintes et allaitantes : la sécurité pendant la grossesse et l'allaitement n'a pas été établie. En l'absence de données suffisantes, l'utilisation pendant la grossesse et l'allaitement n'est pas recommandée.

Effets indésirables : aucun signalé.

Interactions médicamenteuses : aucune signalée.

Contre-indications : en cas d'hypersensibilité aux substances actives. Les bains complets sont contre-indiqués en cas de plaies ouvertes, de lésions de la peau importante, d'affections cutanées aiguës, de fortes fièvres, d'infections sévères, de troubles circulatoires graves et d'insuffisance cardiaque.

L'utilisation n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 12 ans en raison du manque de données adéquates.

[251]

• **Un exemple de complément alimentaire**



Figure 120 : Lavande du Laboratoire Nat & Form Original



Figure 121 : Lavande, en vrac

8.1.11. L'oranger amer



Figure 122: Oranger amer = Bigaradier, *Citrus x aurantium* L., Rutaceae

Inscrit à la Pharmacopée Européenne, monographies 01/2012, 1810 (fleur d') et 01/2008, 1175 (huile essentielle de fleur, appelée également huile essentielle de néroli) ainsi que l'orange amère, monographies 07/2015, 1603 (épicarpe et mésocarpe) et 01/2008, 1604 (teinture d'épicarpe et de mésocarpe).

8.1.11.1. La fiche botanique

L'oranger amer, de nom régional bigaradier et de nom latin *Citrus x aurantium* L. (= *C. aurantium* L. ssp. *amara* Engl. = *C. aurantium* L. ssp. *aurantium*) appartient au genre *Citrus* et à la famille des *Rutaceae*. Cet arbrisseau est originaire de Chine mais on le rencontre dans toutes les régions chaudes et tempérées. Ces fruits sont des baies cortiquées (agrumes). [246] [254]

8.1.11.2. La drogue végétale

Les parties utilisées sont la feuille, la fleur et l'écorce du fruit. [246]

8.1.11.3. Les actifs de la drogue végétale

Les feuilles et les fleurs contiennent une huile essentielle (linalol) et des flavonoïdes. L'écorce fournit des flavonoïdes (citroflavonoïdes), des furocoumarines, des phénéthylamines (synéphrine) en plus d'une huile essentielle. [254]

8.1.11.4. Les propriétés pharmacologiques

Les feuilles et les fleurs ont des propriétés sédative, antispasmodique et stomachique. Et l'écorce du fruit est plutôt stimulante de l'appétit. [246]

8.1.11.5. L'utilisation médicinale

Les feuilles et les fleurs sont traditionnellement utilisées dans les traitements des états neurotoniques (nervosité, anxiété) et pour faciliter l'endormissement chez les adultes et les enfants. Les zestes sont utilisés en cas de dysbioses intestinales.

A partir des fleurs fraîches, par entraînement à la vapeur d'eau, on obtient de l'huile essentielle de « Néroli » ; la distillation des feuilles nous permet d'obtenir l'huile essentielle

de « petitgrain bigaradier » et l'écorce fournit par expression sans chauffage « l'essence d'orange amère ».

Des extraits du fruit vert ont fréquemment été intégrés dans des compléments alimentaires à visée amaigrissante, due à la présence de synéphrine sympathomimétique.

Mode d'emploi : en infusion de 15 minutes, trois cuillères à soupe des feuilles et des fleurs pour un litre d'eau, à prendre deux fois par jour comme anxiolytique ou le soir pour favoriser l'endormissement, avec l'eau distillée de fleur d'oranger, prendre une cuillère à soupe dans du lait le soir.

[246] [254]

8.1.11.6. Les précautions d'utilisation

L'usage des feuilles et des fleurs est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité et déconseillé chez la femme enceinte ou allaitante.

En raison de la survenue d'effets indésirables neurologiques cardiovasculaires et hépatiques parfois graves, l'importation, la préparation, la prescription et la délivrance des préparations magistrales, officinales et hospitalières, notamment homéopathiques composés par des extraits du fruit vert sont interdits en France (Avril 2012). Cette interdiction englobe aussi la prescription, la délivrance et l'administration à l'homme du fruit vert. « *l'Anses en 2014 a fixé à 20 mg/jour la dose de synéphrine à ne pas dépasser ; de plus, elle a recommandé de ne pas associer la consommation de compléments alimentaires qui en contiennent à celle de caféine et elle a mis en garde les populations à risque accru (enfants, femmes enceintes ou allaitantes, sujets hypertendus, etc.) contre l'utilisation de ces produits.* » [254]

- Un exemple de complément alimentaire



Figure 123 : Anda Orange Amère du Laboratoire Anca Biologicals



Figure 124 : Oranger amère, feuilles en vrac*

8.1.12. La verveine odorante



Figure 125 : Verveine odorante, *Lippia citriodora* (Palau) Kunth, Verbenaceae

Inscrite à la Pharmacopée Européenne, monographie 01/2012, 1834 (feuille de).

8.1.12.1. La fiche botanique

La verveine citronnée, citronnelle, thé arabe, verveine du Pérou, verveine à trois feuilles ou encore en latin *Lippia citriodora* (Palau) Kunth (= *Aloysia citriodora* Palau = *A. triphylla* [L'Hér.] Britton = *Verbena citriodora* [Palau] Cav.), est un petit arbuste originaire de l'Amérique du sud et cultivé autour de la Méditerranée. Elle appartient à la famille des *Verbenaceae*. Ces feuilles sont verticillées à odeur citronnée. [246][258]

8.1.12.2. La drogue végétale

La partie utilisée est la feuille. [246]

8.1.12.3. Les principes actifs de la drogue végétale

La feuille contient une huile essentielle composée principalement de dérivés monoterpéniques, des polyphénoles et des iridoïdes. [258]

8.1.12.4. Les propriétés pharmacologiques

Ces actifs sont dotés de propriétés : sédative, spasmolytique et antibactérienne. [258]

8.1.12.5. L'utilisation médicale

La feuille de la verveine odorante est traditionnellement utilisée pour diminuer la nervosité et favoriser le sommeil chez les adultes et les enfants et également pour favoriser la digestion. [258]

Mode d'emploi : 2,5 à 5 g par jour en infusion, ½ heure à 1 heure avant le coucher. [246]

8.1.12.6. Les précautions d'utilisation

Usage déconseillé avant l'âge de 3 ans et chez la femme enceinte ou allaitante.

- **Un exemple de complément alimentaire**



Figure 126 : Verveine OD
de l'Herboristerie Larmignat



Figure 127 : Verveine odorante, feuilles en vrac

8.2. **Les plantes sérotoninergiques**

8.2.1. **Le millepertuis**



Figure 128 : Millepertuis, *Hypericum perforatum* L., *Hypericaceae*

Inscrit à la *Pharmacopée Européenne*, monographies 07/2013, 1438 et 01/2013, 1874 (extrait sec quantifié de). Il fait également partie des monographies de la *Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC)* de l'EMA.

8.2.1.1. **La fiche botanique**

Le millepertuis est une herbacée vivace originaire de l'Europe et l'Amérique du Nord. Il pousse dans de nombreuses régions tempérées du monde. L'herbe de la Saint Jean, millepertuis perforé, herbe à mille trous, cent trous ou encore en latin *Hypericum perforatum* appartient à la famille des *Hypericaceae*. Ses tiges et ses feuilles sont opposées. Il possède des feuilles ponctuées de noir sur les bords et aussi sur tout le limbe, avec de nombreuses petites poches sécrétrices d'où le qualificatif de « perforé ». Ces fleurs de couleur jaune d'or sont composées de 5 pétales et 5 sépales verts sous forme de grappes en corymbes en bout de tige. Le fruit, est une capsule ovoïde qui porte encore les styles. [241] [262][263]

8.2.1.2. La drogue

La partie utilisée est la sommité fleurie. [241]

8.2.1.3. Les principes actifs de la drogue végétale

Les sommités fleuries présentent des dérivés polyprénylés bicycliques du phoroglucinol (hyperforine, adhyperforine...). Le plus abondant d'entre eux est l'hyperforine responsable de l'activité de la plante. On note également la présence de naphthodianthrones (hypéricine et pseudohypéricine), ainsi qu'une huile essentielle et de composés polyphénoliques. [262] [264]

8.2.1.4. Les propriétés pharmacologiques

Pendant longtemps l'hyperforine, a été considérée comme le principal responsable de l'activité de la plante, car c'est un inhibiteur non spécifique de la recapture de la noradrénaline, de la dopamine et la sérotonine ce que lui confère une activité antidépressive. Plusieurs autres composés semblent intervenir par un effet synergique. [264][265]

A l'heure actuelle, l'évaluation clinique permet d'affirmer que le millepertuis possède une efficacité supérieure au placebo dans les dépressions faibles à modérées. Son efficacité sur la dépression majeure a été établie par une méta-analyse. L'efficacité du millepertuis serait tout-à-fait comparable à celle d'antidépresseurs utilisés et les sorties d'essai pour cause d'effets indésirables gênants ont été moins nombreuses pour le millepertuis que pour les molécules de synthèse utilisées pour la comparaison. [263]

Le millepertuis est également doté des propriétés antibactériennes, antivirales et photosensibilisantes, dues à l'hyperforine. [264]

8.2.1.5. L'utilisation médicale

Les extraits hydroalcooliques (à titre élevé) du millepertuis sont utilisés dans le traitement d'épisodes dépressifs légers à modérés et à court terme, pour soulager les symptômes liés aux troubles dépressifs mineurs (titre plus faible). Traditionnellement, il est utilisé par voie orale, temporairement en cas d'épuisement mental et pour soulager les troubles gastro-intestinaux. Il est utilisé en usage local pour traiter les inflammations mineures de la peau et pour favoriser la cicatrisation des petites blessures. [264]

D'après les autorités de santé :

- L'HMPC : considère comme « *cliniquement établie l'utilisation du millepertuis dans le traitement des épisodes dépressifs légers à modérés* » ;
- L'OMS : reconnaît comme « *cliniquement établi l'usage du millepertuis par voie orale dans le traitement des dépressions légères à modérées. Elle reconnaît comme traditionnel l'usage local du millepertuis pour soigner les coupures, irritations, brûlures légères et infections virales de la peau* » ;
- La Commission E : reconnaît l'usage du millepertuis par voie orale dans « *les troubles psychosomatiques, l'humeur dépressive, l'anxiété et la nervosité, ainsi que les troubles digestifs (sous forme d'huile)* ». Elle reconnaît également l'usage local d'huile de

millepertuis pour soigner « les brûlures légères, les douleurs musculaires et contribuer à la cicatrisation des plaies » ;

- L'ESCOP : reconnaît l'usage du millepertuis par voie orale pour *soulager « les dépressions légères à modérées ».*
- Le NIH : considère comme « *fondé sur de fortes évidences scientifiques l'usage du millepertuis par voie orale pour traiter les dépressions légères à modérées avec une efficacité similaire aux autres médicaments antidépresseurs, et comme fondé sur de bonnes évidences scientifiques, l'usage du millepertuis par voie orale dans le traitement des troubles psychosomatiques ».*

L'HMPC recommande pour les adultes et personnes âgées :

- En extrait sec (3-7:1, méthanol 80%) : une dose unique de 300 à 600 mg jusqu'à 3 fois par jour pour une quotidienne 600 à 1800 mg ;
- En extrait sec (3-6:1, éthanol 80%) : une dose unique de 900 mg 1 fois par jour ;
- En extrait sec (2,5-8:1, éthanol 50 à 68%) : une dose de 612 mg une fois par jour ou en dose unique 250 à 650 mg jusqu'à 3 fois par jour pour une dose journalière de 500 à 1200 mg.

Les extraits sec 3-7:1 (méthanol 80%) et 3-6:1 (éthanol 80%) sont indiqués dans le traitement des épisodes dépressifs légers à modérés et l'extrait sec 2,5-8:1 (éthanol 50-68%) pour le traitement à court terme des symptômes dépressifs légers. On peut s'attendre à l'apparition de l'effet dans les 4 semaines.

[265]

8.2.1.6. Les précautions d'utilisation

Femmes enceintes et allaitantes : en absence de données cliniques suffisantes, l'utilisation du millepertuis pendant la grossesse et l'allaitement n'est pas recommandée.

Effets indésirables : l'effet photosensibilisant du millepertuis semble être rare en pratique. Néanmoins, il est recommandé d'éviter l'exposition au rayonnement UV intense durant le traitement. Il doit être interrompu avant une anesthésie générale ou locale. A fréquence non connue, des effets gastro-intestinaux, des réactions allergiques et de l'agitation peuvent apparaître.

Interactions médicamenteuses : l'hyperforine possède un puissant effet inducteur enzymatique surtout des enzymes à cytochrome P450 comme CYP3A4, qui est à l'origine de nombreuses interactions médicamenteuses, telles qu'avec les immunosuppresseurs, les antirétroviraux inhibiteurs des protéases et les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, des anticoagulants oraux, les contraceptives oraux...

Contre-indications : en cas d'hypersensibilité à la substance active. Utilisation concomitante avec la ciclosporine, le tacrolimus à usage systémique, l'amprénavir, l'indinavir et d'autres inhibiteurs de protéase, warfarine, etc. L'utilisation chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'est pas recommandée.

[264] [265]

- **Un exemple de complément alimentaire**



Figure 129 : Millepertuis du Laboratoire Super Diet



Figure 130 : Millepertuis, sommités fleuries en vrac

- **Exemples de phytomédicaments**

Voici quelques exemples : Arkogélules Millepertuis® ; Millepertuis PiLeJe® ; Elusanes Millepertuis® ; Mildac® ; Prosoft®.

8.2.2. **Le griffonia**



Figure 131: Griffonia, Griffonia simplicifolia (DC.) Baill., Fabaceae

8.2.2.1. **La fiche botanique**

Originnaire de l'Afrique de l'Ouest et de l'Afrique centrale, le griffonia, de dénomination latine *Griffonia simplicifolia* (DC.) Baill. appartient à la famille des *Fabaceae*. Cette plante pousse à l'état naturel sous forme de liane ou d'arbuste. Ses fruits sont des gousses ovoïdes et gonflées possédant entre 3 à 7 graines de couleur vert vif ou marron. [269]

8.2.2.2. **La drogue végétale**

Les parties utilisées sont les graines. [269]

8.2.2.3. **Les principes actifs de la drogue végétale**

La graine est très riche en 5-HTP. [269]

8.2.2.4. Les propriétés pharmacologiques

Rappelons-nous que le 5-HTP est un précurseur de la sérotonine elle-même précurseur de la mélatonine. Ainsi le griffonia a une action antidépressive, antimigraineuse, satiétogène et il augmente paradoxalement la durée du sommeil. Ils constituent une source industrielle de 5-HTP. [269]

8.2.2.5. L'utilisation médicale

Le griffonia n'a pas d'indication officielle en France. Les principales indications revendiquées sont les états dépressifs, les états neurotoniques, les troubles de l'humeur, du comportement et du sommeil, les troubles du comportement alimentaire, la fibromyalgie.[269]

8.2.2.6. Les précautions d'utilisation

A utiliser avec prudence due à son taux très élevé en 5-HTP car il est susceptible de provoquer des effets indésirables, gastro-intestinaux, des troubles du comportement et des interactions possibles avec des médicaments, en particulier les antidépresseurs.

En l'absence de données, il n'est pas recommandé chez les femmes enceintes et allaitantes.

[269]

- **Un exemple de complément alimentaire**



Figure 132 : Griffonia du Laboratoire Arkopharma

8.2.3. Le safran



Figure 133 : Safran, *Crocus sativus L.*, *Iridaceae*

8.2.3.1. La fiche botanique

Belle plante, vivace et bulbeuse, le safran a des fleurs violettes tubuleuses puis élargies et des feuilles linéaires réunies en faisceaux. Son fruit est une capsule. De nom latin, *Crocus sativus* L., le safran appartient à la famille des Iridaceae. Cette petite herbacée est cultivée (Iran, Inde, Maroc, Espagne, Grèce...) pour les stigmates filamenteux rouges orangés foncés de la fleur. Il est utilisé comme épice, pour son odeur aromatique, sa saveur amère et piquante. [241] [272]

8.2.3.2. La drogue végétale

Les parties utilisées sont les stigmates et les fleurs. [241]

8.2.3.3. Les principes actifs de la drogue végétale

Existence des caroténoïdes, matières colorantes comme lycopène, zéaxanthine et crocine. L'arôme est attribuable à la picrocrocine, un hétéroside amer qui provient de la dégradation de la zéaxanthine duquel l'hydrolyse libère le safranal, un aldéhyde monoterpénique volatil. [272]

8.2.3.4. Les propriétés pharmacologiques

Ces actifs confèrent à la plante des propriétés neuroprotectrices et antidépressives qui semblent résulter d'un effet antagoniste sur les récepteurs NMDA provoquant une inhibition de la transmission glutamatergique. Ces effets semblent être dus à la crocine ou plus concrètement, à la crocétine formée par hydrolyse de la crocine dans l'intestin. La crocine inhiberait la recapture de la dopamine et de la noradrénaline et le safranal celle de la sérotonine. Des effets anticonvulsivants, antioxydants et cytotoxiques ont été également mis en évidence sur les cellules cancéreuses pour le safranal. [272] [273] [274]

8.2.3.5. L'utilisation médicale

Des études cliniques sont en cours pour confirmer l'efficacité du safran dans les dépressions légères à modérées, en prévention et en traitement de la maladie d'Alzheimer où il semble retarder l'évolution de la maladie (maintenir ou améliorer les fonctions cognitives et de la mémoire). Il est traditionnellement utilisé en France chez les enfants pour les poussées dentaires douloureuses. [272]

8.2.3.6. Les précautions d'utilisation

Le safran est à éviter chez la femme enceinte (10 grammes provoquent l'avortement). [275][276]
Le safran inhibe l'agrégation plaquettaire, il faut donc faire attention au risque de saignement chez le patient sous antiagrégant plaquettaire ou anticoagulant. [277]

- **Un exemple de complément alimentaire**



Figure 134 : Safran du Laboratoire Vital'+

8.3. Les autres plantes du système nerveux

8.3.1. La ballote noire



Figure 135: Ballote noire, *Ballota nigra* L., *Lamiaceae*

Elle est inscrite à la Pharmacopée Européenne (sommité fleurie).

8.3.1.1. La fiche botanique

La ballote noire (*Ballota nigra* L., ballote fétide, ballote puante, marrube noir, marrube fétide, marrubin) est une plante vivace de 40 à 80 centimètres de haut, très commune en France dans les rues, les décombres, les chemins. Son port est très caractéristique de la famille des *Lamiaceae* avec sa tige quadrangulaire, des feuilles vert sombre, ovales ou arrondies, crénelées et nervées. Les fleurs sont de couleur rose violacé. Elle possède une odeur fétide, d'où son qualificatif. [241] [246]

8.3.1.2. La drogue végétale

La partie utilisée en phytothérapie est la sommité fleurie. [280]

8.3.1.3. Les principes actifs de la drogue végétale

Les sommités fleuries renferment des esters de l'acide caféique, des diterpènes labdaniques furaniques et des hétérosides phénylpropaniques. [280]

8.3.1.4. Propriétés pharmacologiques

La ballote noire est connue pour avoir des propriétés anxiolytiques, sédatives, antidépressives, antispasmodiques et antitussives.

8.3.1.5. L'utilisation médicale

Les sommités fleuries sont traditionnellement utilisées dans le traitement symptomatique des états neurotoniques, notamment en cas de troubles mineurs du sommeil. La ballote était également utilisée dans l'usage traditionnel dans les troubles gastriques spasmodiques modérés et pour traiter les toux bénignes occasionnelles. [227] [280]

Mode d'emploi : en infusion de 15 minutes : 2,5 à 5 grammes pour 200 à 500 ml par jour (dose adulte et enfant à partir de 12 ans). [281]

8.3.1.6. Les précautions d'utilisation

Soupçon non prouvé d'hépatotoxicité en cas d'utilisation prolongée. Ne pas dépasser 15 jours d'utilisation sans avis médical. L'usage n'est pas recommandé avant l'âge de 12 ans. [227] [280]

- **Un exemple de complément alimentaire**



Figure 136 : Marrube noir
du Laboratoire Cailleau



Figure 137 : Ballote noire,
partie aérienne en vrac

8.3.2. Les plantes qui modulent le cortisol

8.3.2.1. L'ashwagandha



Figure 138 : Ashwagandha, *Withania somnifera* L., *Solanaceae*

Plante inscrite sur la liste B de la Pharmacopée française. Au niveau européen, le HMPC a estimé ne pas pouvoir établir une monographie communautaire.

8.3.2.1.1. La fiche botanique

De nom latin *Withania somnifera*, l'ashwagandha fait partie de la famille des *Solanaceae*. Il s'agit d'un arbuste robuste originaire de l'Inde et du Pakistan, cultivé dans des régions sèches de climat semi tropical. Cet arbuste est dressé, ses feuilles sont ovales avec des fleurs groupées par 3 à 6 en petits glomérules axillaires. Son fruit est une petite baie rouge. [285]

8.3.2.1.2. La drogue végétale

Les parties utilisées sont surtout les racines.

8.3.2.1.3. Les principes actifs de la drogue végétale

Les actifs de la drogue sont principalement les lactones stéroïdiennes (surtout withanolides, withaférine...) et les alcaloïdes pipéridiniques (anaférine). [285]

8.3.2.1.4. Les propriétés pharmacologiques

Ces différents actifs vont être à l'origine de nombreuses propriétés telles que sédatives, antiinflammatoire, immunomodulatrices ou anticancéreuses. La plante diminuerait les effets du stress sur les cellules cérébrales du striatum hypnotique. Elle est adaptogène, ce qui explique le nom commun qui lui est parfois donné de *Ginseng indien*. [285] [286] [287]

8.3.2.1.5. L'utilisation médicale

L'ashwagandha est réputé actif sur un éventail de pathologies comme l'insomnie, l'anxiété, les troubles nerveux, les problèmes respiratoires et sexuelles, pour augmenter l'énergie, la vitalité, la force physique, pour soulager la maladie inflammatoire. Ces différentes allégations ne sont pas cliniquement évaluées. [285]

8.3.2.1.6. Les précautions d'utilisation

En l'absence de données cliniques suffisantes, l'ashwagandha n'est pas recommandé pendant la grossesse et l'allaitement. Des interactions sont possibles avec la digoxine, les alcaloïdes de l'ashwagandha ont une analogie de structure avec cette molécule. [288]

- **Un exemple de complément alimentaire**



Figure 139 : Ashwagandha du Laboratoire Vitall'+



Figure 140 : Ashwagandha, racines en vrac

8.3.2.2. La rhodiola



Figure 141: Rhodiola, *Rhodiola rosea* L. (= *Sedum roseum* (L.) Scop., *Crassulaceae*)

La rhodiola est récemment inscrite sur la Liste A de la pharmacopée française. Elle fait également partie des monographies du HMPC de l'EMA.

8.3.2.2.1. La fiche botanique

La rhodiola, ou orpin rose de Sibérie ou encore racine dorée, est une petite herbacée vivace des zones froides de d'Arctique, de l'Asie, d'Europe et d'Amérique du Nord. Cette plante de montagne, de nom latin *Rhodiola rosea* appartient à la famille des *Crassulaceae*. [292]

8.3.2.2.2. La drogue végétale

La partie utilisée est la racine et le rhizome. [292]

8.3.2.2.3. Les principes actifs de la drogue végétale

Les organes souterrains renferment des substances chimiques impliquées dans son activité : des dérivés polyphénoliques (acides-phénols, flavonoïdes, proanthocyanidols), des dérivés du phényléthanol (thyrosol, salidroside), des phénylpropanoïdes (alcool cinnamique et ses dérivés : rosavine et rosarine...) ainsi qu'une petite quantité de d'huile essentielle responsable de l'odeur (géraniol). [292]

8.3.2.2.4. Les propriétés pharmacologiques

Cette plante est réputée pour de nombreuses activités : propriétés antidépressives, anxiolytiques, antioxydantes, antiinflammatoires, adaptogènes... [292]

8.3.2.2.5. L'utilisation médicale

La rhodiola est connue pour son efficacité dans le traitement temporaire des symptômes de stress comme la fatigue et la sensation de faiblesse, pour diminuer l'anxiété car elle freine la montée du cortisol, dans les dépressions légères à modères. [292] [293] [294] [295]

L'HMPC recommande pour les adultes et les personnes âgées :

- En extrait sec (1,5-5:1, éthanol 67 à 70% v/v) : une dose unique de 144 à 200 mg et une dose quotidienne de 144 à 400 mg.

8.3.2.2.6. Les précautions d'utilisation

Femmes enceintes et allaitantes : en l'absence de données cliniques suffisantes, l'utilisation de la rhodiola pendant la grossesse et l'allaitement n'est pas recommandée.

Effets indésirables : aucun connu.

Interactions médicamenteuses : aucune connue.

Contre-indications : en cas d'hypersensibilité aux substances actives. [295]

L'utilisation chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'a pas été établie en raison du manque de données adéquates.

A éviter le soir, car elle peut perturber le sommeil.

Attention chez les diabétiques, en raison de son effet hypoglycémiant.

Interactions possibles avec les cytochromes P450, attention avec les médicaments à marge thérapeutique étroite. [296]

- **Un exemple de complément alimentaire**



Figure 142 : Rhodiola du Laboratoire Super Diet



Figure 143 : Rhodiola, racines en vrac

9. Conclusion

Depuis l'antiquité, l'homme compte sur son environnement et ses végétaux pour sa nourriture et ses remèdes.

Les plantes ont d'abord été utilisées en l'état, entières ou en parties puis avec le développement de la chimie, elles sont devenues des matières premières.

La phytothérapie moderne se développe de plus en plus, car aujourd'hui les français ont un regard sceptique envers des médicaments de la chimie de synthèse. On constate à l'officine que les patients sont de plus en plus en quête de produits de santé à base de plantes. La phytothérapie moderne présente un énorme intérêt pour nous les pharmaciens d'officine dans le traitement des états neurotoniques mineurs, dans les traitements symptomatiques des troubles mineurs de sommeil et dans les états dépressifs mineurs. Comme nous l'avons vu dans ce chapitre, elle présente moins d'effets indésirables que les traitements classiques utilisés dans la prise en charge de ces troubles. Il n'existe pas de problèmes de dépendance ni d'accoutumance par rapport aux psychotropes. Elle peut être utilisée aussi en complément du traitement allopathique. Par exemple, la prise en charge des troubles du sommeil qui affectent la qualité de vie du patient dépend du type de problème rencontré, de sa sévérité. Elle nécessite une approche individualisée pouvant combiner des moyens non-médicamenteux et médicamenteux.

Cette tendance naturelle suscite une grande précaution de la part des pharmaciens, car dans l'esprit du public « ce qui est naturel » est également sans danger. Non, tout apport dit « naturel » n'est pas forcément sans danger pour la santé. En tant que professionnel de santé, nous devons utiliser nos connaissances pour délivrer les conseils dans le respect des règles de sécurité et de qualité.

- **Exemples de compléments alimentaires**



Figure 144 : Phytostandard d'Aubépine et Passiflore et de Rhodiola et Safran du Laboratoire Pileje

Figure 145 : Phytostress du Laboratoire Urgo



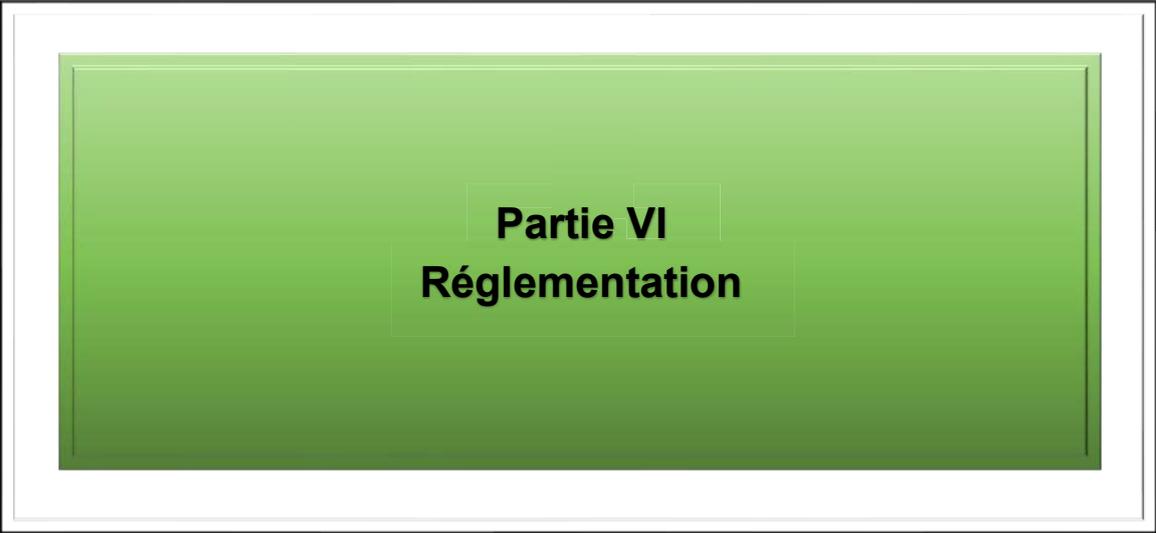
Figure 146 : Valdispert phyto stress du Laboratoire Valdispert

- **Exemples de phytomédicaments :**

Euphytose® ; Tranquital® ; Dormicalm® ; Spasmine® ; Omezelis® ; Plenesia® ; etc.



Figure 147 : Euphytose® du Laboratoire Bayer



Partie VI
Réglementation

VI. La réglementation

1. Quelques définitions

1.1. La plante médicinale

D'après la circulaire N°346 du Code de la Santé Publique du 2 juillet 1979 une plante médicinale est « *une plante présentant des propriétés médicamenteuses, sans avoir ni ne pouvant avoir aucune utilisation alimentaire, condimentaire et hygiénique.* »

Ça reste une définition dépassée pour nombreux spécialistes car elle exclut le fait que certaines plantes sont utilisées à la fois pour leurs propriétés médicinales, condimentaires ou alimentaires. C'est le cas par exemple du safran ou encore du houblon que nous avons vu précédemment.

La pharmacopée française, définit les plantes médicinales comme « *des drogues végétales, qui peuvent être utilisées entières ou sous forme d'une partie de plante et qui possèdent des propriétés médicamenteuses* ». De plus, elle admet que les plantes médicinales ayant des propriétés médicamenteuses peuvent également avoir des usages alimentaires, condimentaires ou hygiéniques et il peut s'agir des mêmes parties de plantes ou des parties différentes. [302]

Il existe une définition officielle, en France donnée par la jurisprudence : « *une plante est médicinale lorsqu'elle est inscrite à la pharmacopée et son usage est exclusivement médical. L'usage médical concerne les propriétés préventives ou curatives à l'égard des maladies. La plante réunit donc deux critères cumulatifs. Elles sont considérées comme médicaments et leur vente est exclusivement réservée aux pharmaciens* ». Mais il existe une exception pour 148 d'entre elles qui sont par dérogation en vente libre.

585, c'est le nombre de plantes médicinales inscrites dans la pharmacopée française 11^{ème} édition. Dans cette liste, on trouve le nom français et le nom scientifique de la plante, la famille botanique ainsi que la partie de la plante concernée. Depuis le 1^{er} août 2013, cette liste est subdivisée en une liste A et une liste B. La liste A correspond aux plantes médicinales utilisées traditionnellement. Elle renferme 442 plantes et parmi ces plantes 148 sont d'usage thérapeutique non exclusif, c'est-à-dire libérées du monopole pharmaceutique si elles sont vendues en l'état, en poudre et/ou sous forme d'extrait aqueux. La liste B, concerne les plantes médicinales utilisées traditionnellement dont les effets secondaires potentiels sont supérieurs au bénéfice thérapeutique attendu. Elle contient 143 plantes. [303]

1.2. Le totum

La notion de totum est spécifique à la phytothérapie.

En pharmacologie l'activité d'une plante est liée à son principe actif majoritaire. La notion de « totum » désigne l'ensemble des composants de la plante, supposées agir en synergie et par complémentarité pour moduler, modérer ou renforcer l'activité de la drogue végétale. [304] Les informations contenues dans le « totum » vont permettre à la plante

d'avoir des potentialités d'action très variables, pour un résultat plus sûr et plus complet pour le malade.

L'activité du totum est plus efficace que celle du principe actif tout seul, c'est-à-dire que le principe actif majoritaire n'est pas toujours responsable de l'effet thérapeutique de la plante. C'est le cas du millepertuis dont l'ensemble des principes actifs confèrent une propriété thérapeutique à la plante (l'hypéricine est photosensibilisante et antivirale et les xanthones sont responsables de l'effet antidépresseur). [264]

Les avis divergent quant à cette notion de totum. Il pourrait arriver que certains composants du mélange soient toxiques. C'est le cas de la valériane, où le principe actif majoritaire est l'acide valérique mais ces racines contiennent également des valépotriates, cytotoxiques et mutagènes. [306]

Les essais toxicologiques sont obligatoires pour les compositions totales.

1.3. La drogue végétale

« Les drogues végétales sont essentiellement des plantes, parties de plantes ou algues, champignons, lichens, entiers, fragmentés ou coupés, utilisés en l'état, soit le plus souvent sous forme desséchée, soit à l'état frais. Certains exsudats n'ayant pas subi de traitements spécifiques sont également considérés comme des drogues végétales. Les drogues végétales doivent être définies avec précision par la dénomination scientifique universelle selon le système binominal (genre, espèce, variété, auteur) », d'après la IV^{ème} édition de la pharmacopée européenne.

Dans ce cadre, nous utiliserons une définition plus simple : une drogue végétale est issue d'une plante fraîche ou desséchée, elle est utilisée à buts thérapeutiques. Elle peut être une plante entière, mais c'est souvent une partie de plante, qui peut être aussi entière ou fragmentée. Une drogue végétale peut être également un suc extrait par incision du végétal vivant. [262]

1.4. Les principes actifs

Ce sont des composées responsables de l'activité thérapeutique. Lorsqu'ils sont connus, à l'aide de méthodes analytiques, on essaie de normaliser le dosage. Quand il n'est pas possible d'identifier les différents principes actifs, l'ensemble de la préparation est considéré comme formant un seul principe actif. [306]

1.5. Les préparations à base de drogues végétales

Les préparations à base de plante se présente sous forme d'extraits, teintures, huile grasse ou essentielle, fragments de plantes ou poudres. Ces préparations sont obtenues par différentes procédées telles que l'extraction, la distillation, l'expression, le fractionnement, la purification, la concentration ou la fermentation. Les constituants isolés, chimiquement définis, ne sont pas considérés comme des préparations à base de drogue(s) végétale(s). [262] [307]

2. Statut de médicament ou de complément alimentaire

2.1. Le médicament

Le article L.5111-1 du Code de la Santé Publique définit le médicament de façon suivante : « *On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique* ».

L'article L.5121-1 du Code de la Santé publique définit le médicament à base de plante pour usage humain de la manière suivante : « *on entend par médicament à base de plante à usage humain, tout médicament à usage humain dont les substances actives son exclusivement une ou plusieurs substances végétales ou préparation à base de plantes. Il peut se présenter sous la forme d'une spécialité pharmaceutique, d'une préparation pharmaceutique (magistrale ou officinale), ou de drogues végétales* ».

Leur vente est réservée aux pharmaciens comme les médicaments issus de la chimie.

Pour être commercialisés, ces médicaments à base de plantes sont soumis à une autorisation de mise sur le marché (AMM). Seule exception pour les médicaments à base de plantes, car ils certifient des critères bien définis d'ancienneté, d'usage et d'innocuité que leur confèrent une procédure d'enregistrement simplifié auprès des autorités compétentes.

La publicité pour les médicaments est encadrée par des règles définies par le Code de la Santé Publique.

[308]

2.2. Complément alimentaire

Le concept de complément alimentaire a été défini par la directive 2002/46/CE du parlement européen, porté par le décret n°2006-352. « *On entend par compléments alimentaires les denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés, commercialisés sous formes de doses, à savoir les formes de présentation telles que les gélules, les pastilles, les comprimés, les pilules et autres formes similaires, ainsi que les sachets de poudre, les ampoules de liquide, les flacons munis d'un compte-gouttes et les autres formes analogues de préparations liquides ou en poudre destinées à être prises en unités mesurées de faible quantité* ». [309]

Antérieurement à cette directive, la commercialisation des compléments alimentaires était assez laxiste. Le fabricant proposait aux autorités une déclaration de mise sur le marché. Les contrôles n'étaient pas systématiques et ils avaient lieu lorsqu'un risque pour la santé humaine était détecté, c'est-à-dire après la commercialisation. Cette directive a permis de mettre en place des règles communautaires en ce qui concerne l'étiquetage, la

mise sur le marché et la publicité des compléments alimentaires afin d'harmoniser leur commercialisation et renforcer la protection et l'information des consommateurs. [310]

2.2.1. Composition d'un complément alimentaire

2.2.1.1. Les ingrédients

Conformément au décret n° 2006-352 du 20 mars 2006 les ingrédients autorisés à être utilisés dans les compléments alimentaires sont :

- Les nutriments ;
- Les substances à but nutritionnel ou physiologique ;
- Les plantes et préparations de plantes,
- Les autres ingrédients dont l'utilisation en alimentation humaine est traditionnelle ou reconnue comme telle ;
- Les additifs, les arômes et les auxiliaires technologiques dont l'emploi est autorisé en alimentation humaine. [309]

2.2.1.2. Les nutriments

Les nutriments comprennent d'un côté les macronutriments comme les protéines, les glucides, les lipides et de l'autre côté les micronutriments tels que les vitamines et les minéraux.

Ces substances jouent un rôle indispensable dans le maintien de nos fonctions métaboliques et physiologiques.

On trouve dans l'annexe I de la directive 2002/46/CE une liste des substances vitaminiques et minérales qui peuvent rentrer dans la composition des compléments alimentaires. Il s'agit d'une liste non exhaustive de 13 vitamines et 17 minéraux. Et l'annexe II de cette directive précise les formes d'apport qui peuvent être employées. [310] L'arrêté du 9 mai 2006 a repris cette liste relative aux nutriments pouvant rentrer dans la fabrication des compléments alimentaires. Comme nous avons vu tout au long du chapitre 4, l'utilisation excessive de ces minéraux et vitamines peuvent être néfastes pour la santé et cette liste fixe les doses journalières maximales (DJM) auquel les fabricants doivent se référer. Ces doses ne doivent pas dépasser le triple des apports journaliers recommandés (AJR) et sont inférieurs aux doses utilisées dans les médicaments contenant les mêmes substances. [311] Chaque substance présente dans cette liste, a été autorisée par l'Autorité Européenne de Sécurité des Aliments (EFSA) après une évaluation des informations scientifiques en lien avec la sécurité et la biodisponibilité.

2.2.1.3. Les substances à but nutritionnel ou physiologique

La directive n°2006-352 définit également les substances à but nutritionnel ou physiologique pouvant rentrer dans la fabrication des compléments alimentaires. Il s'agit des substances chimiques « *possédant des propriétés nutritionnelles ou physiologiques, à l'exception des vitamines et minéraux et des substances possédant des propriétés exclusivement pharmacologiques* ». [310]

2.2.1.4. Les ingrédients dont l'utilisation en alimentation humaine est traditionnelle ou reconnue comme telle

Les ingrédients dont l'utilisation en alimentation humaine est traditionnelle sont des ingrédients qui sont employés couramment dans l'alimentation pour ses propriétés purement nutritionnelles.

2.2.1.5. Les additifs, arômes et auxiliaires technologiques

Un additif alimentaire est : « *toute substance habituellement non consommée comme aliment en soi et non utilisée comme ingrédient caractéristique dans l'alimentation, possédant ou non une valeur nutritive, et dont l'adjonction intentionnelle aux denrées alimentaires, dans le but technologique, au stade de leur fabrication, transformation, préparation, traitement, conditionnement, transport ou entreposage a pour effet, ou peut raisonnablement être estimée avoir pour effet, qu'elle deviennent elle-même ou que ses dérivés deviennent, directement ou indirectement, un composant de ces denrées alimentaires* », aux termes de l'article 3 du règlement européen n°1333/2008 du 16 septembre 2008. [312]

L'article 6 décrit les critères que doivent avoir les additifs alimentaires pour rentrer dans la composition des compléments alimentaires.

Un auxiliaire technologique est : « *une substance non consommée comme ingrédient alimentaire en soi, contrairement utilisée dans la transformation de matières premières, de denrées alimentaires ou de leurs ingrédients pour répondre à un certain objectif technologique pendant le traitement ou la transformation et pouvant avoir pour résultat la présence non intentionnelle mais techniquement inévitable de résidus de cette substance ou de ses dérivés dans le produit fini, à condition que ces résidus ne présentent pas de risque sanitaire et n'aient pas d'effets technologiques sur le produit fini* ». [312]

Le règlement n°1333/2008 comporte la liste des communautaires des additifs alimentaires et des arômes employés dans les compléments alimentaires, leur condition d'utilisations, les règles d'étiquetage et les mentions obligatoires. L'étiquetage d'un additif alimentaire dans une denrée alimentaire doit comporter le nom ou le numéro E, défini par le règlement. Dans la liste des ingrédients, on ne trouve pas les auxiliaires technologiques sauf s'ils sont allergènes ou issus d'un allergène dont l'étiquetage est obligatoire.

2.2.1.6. Les plantes et les préparations de plantes

Le décret n°2006-352 définit les plantes et les préparations des plantes pouvant être envoyées dans la fabrication des compléments alimentaires comme : « *les ingrédients composés de végétaux ou isolés à partir de ceux-ci, à l'exception des vitamines et minéraux, possédant des propriétés nutritionnelles ou physiologiques, à l'exclusion des plantes ou des préparations de plantes possédant des propriétés pharmacologiques et destinées à un usage exclusivement thérapeutique* ». Ces plantes sont :

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

- Les plantes médicinales non exclusives au monopole pharmaceutique. [310]

Dans les compléments alimentaires, ce sont plus fréquemment des préparations de plantes.

3. Rôles des autorités de santé

3.1. Autorisation de mise sur le marché (AMM) (version simplifiée)

Pour être commercialisés, l'importateur ou le fabricant de compléments alimentaires doit faire une déclaration à la direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes . D'après le décret n°2006-352, les déclarants peuvent être :

- Le fabricant du complément alimentaire établi en France ;
- L'interlocuteur sur le marché français lorsque le complément alimentaire est fabriqué ou commercialisé dans l'Union européenne ;
- L'importateur du complément alimentaire ou le représentant de son fabricant lorsque celui-ci n'est pas établi dans l'Union européenne ;

Cette déclaration doit être accompagnée : de l'identification du fabricant ou de l'importateur ; de la description du complément alimentaire ainsi que la liste des ingrédients utilisés. A savoir que pour les compléments alimentaires à base de plantes, les déclarants doivent préciser : le nom scientifique de la plante ; le genre ; l'espèce ; le nom de l'auteur et dans certains cas la sous-espèce ; le cultivar ; la partie de la plante utilisée ; la description de la préparation de plante et la quantité de la préparation par DJR.

Une fois le dossier constitué, il fera l'objet d'une évaluation auprès de la DGCCRF (Direction générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes) qui examine leur composition et réalise des contrôles. La DGCCRF et l'ANSES, autorités compétentes, rendent des avis sur l'innocuité des substances entrant dans la composition des compléments alimentaires ainsi que dans la gestion de la nutrivigilance. [309]

3.2. L'étiquetage d'un complément alimentaire

La directive européenne 2002/46/CE relative au rapprochement des législations des états membres concernant les compléments alimentaires et le règlement européen n°1169/2011 à propos de l'information des consommateurs sur les denrées alimentaires ont défini les principes pour l'étiquetage des compléments alimentaires.

L'étiquetage d'un complément alimentaire doit contenir les informations relatives à l'identité, la composition, les propriétés, les caractéristiques du produit, de façon lisible, visible et compréhensible pour garantir le droit à l'information du consommateur. [310] [313] [314]

L'étiquetage contient « *les mentions, les indications, marques de fabrique ou de commerce, images ou signes se rapportant à une denrée alimentaire et figurant sur tout emballage, document, écriteau, étiquette, bague ou collerette accompagnant ou se référant à cette denrée alimentaire* » [313]

3.3. Publicité des compléments alimentaires

La publicité est définie comme « *toute forme de communication faite dans le cadre d'une activité commerciale, industrielle, artisanale ou libérale dans le but de promouvoir la fourniture de biens ou de services, y compris les biens immeubles, les droits et les obligations* » par l'article 2 de la directive européenne 2006/114/CE du 12 décembre 2006.

Cette directive a pour objectif de protéger à la fois les professionnels de santé ainsi que les consommateurs contre la publicité trompeuse et ses conséquences déloyales et de créer des conditions dans lesquelles la publicité est considérée licite.

[315]

Dans l'article L121-1 du Code de la consommation on trouve la liste des toutes les informations qui doivent figurer dans une publicité. [316]

L'article 6 de la directive 2002/46/CE met en avant le fait que la publicité ne peut attribuer ou évoquer des propriétés préventives ou curatives d'une pathologie humaine. Et l'article 7 de cette même directive met en avant le fait que dans une publicité aucune mention affirmant ou suggérant qu'un régime alimentaire équilibré et varié ne constitue pas une source suffisante de nutriments, doit figurer dans une publicité. [310]

Chaque état membre doit veiller au respect de la réglementation en matière de publicité. En France, c'est la DGCCRF qui est habilitée à contrôler et à constater les publicités trompeuses.

3.4. Les allégations et les compléments alimentaires

Au cours de ces dernières années, le secteur alimentaire a subi des nombreux progrès à la suite de la demande exprimée par les industriels mais aussi des consommateurs. Et cela a conduit à la nécessité d'un cadre législatif concernant l'utilisation des allégations.

Le règlement européen n°1924/2006 du 20 décembre 2006 relatif aux allégations nutritionnelles et de santé portées par les compléments alimentaires a défini les différentes catégories d'allégations et a mis en place les dispositions communautaires sur leur autorisation ainsi que leur emploi en matière de communication à caractère commercial telles que l'étiquetage ou les campagnes publicitaires, les marques ou les noms commerciaux. [315]

Une allégation correspond « *à toute représentation qui énonce, suggère ou laisse entendre qu'une denrée possède des qualités particulières liées à son origine, ses propriétés nutritives, sa nature, sa transformation, sa composition ou toute autre qualité* », selon le Codex Alimentarius qui rassemble les normes alimentaires internationales fixées par la FAO (Food and Agriculture Organization) et l'OMS. [316]

L'article 2 du règlement n°1924/2006 définit une allégation comme : « *tout message ou toute représentation, non obligatoire en vertu de la législation communautaire ou nationale, y compris une représentation sous la forme d'images, d'éléments graphiques ou de symboles, quelle qu'en soit la forme, qui affirme, suggère ou implique qu'une denrée*

alimentaire possède des caractéristiques particulières ». Ainsi trois catégories d'allégations existent : les allégations nutritionnelles, les allégations de santé et les allégations thérapeutiques.

Une allégation nutritionnelle est « *toute allégation qui affirme, suggère ou implique qu'une denrée alimentaire possède des propriétés nutritionnelles bénéfiques particulières par : l'énergie (valeur calorique) qu'elle fournit, à un degré moindre ou plus élevé, ou ne fournit pas, et/ou les nutriments ou autres substances qu'elle contient, en proportion moindre ou plus élevée, ou ne contient pas* ». On trouve les mentions par exemple : « faible teneur en... », « sans ... », « source de... », etc. Les compléments alimentaires ne sont pas très concernés par ces allégations nutritionnelles.

On entend par allégation de santé : « *toute allégation qui affirme, suggère ou implique l'existence d'une relation entre, d'une part, une catégorie de denrées alimentaires, une denrée alimentaire ou l'un de ses composants et, d'autre part, la santé* ». Elle est subdivisée en deux allégations, d'un côté :

- Allégation relative à la réduction d'un risque de maladie et les allégations se rapportant au développement et à la santé infantile qui est : « *toute allégation de santé qui affirme, suggère ou implique que la consommation d'une catégorie de denrées alimentaires, d'une denrée alimentaire ou de l'un de ses composants réduit sensiblement un facteur de risque de développement d'une maladie humaine* »
- Et de l'autre côté les allégations de santé autres que celles faisant référence à la réduction du risque de maladie ainsi qu'au développement à la santé infantile. Sont des allégations de santé qui « *décrivent ou mentionnent le rôle d'un nutriment ou d'une autre substance dans la croissance, le développement et les fonctions de l'organisme ; les fonctions psychologiques et comportementales, l'amaigrissement, le contrôle du poids, la réduction de la sensation de faim, l'accentuation de la sensation de satiété ou la réduction de la valeur énergétique du régime alimentaire* ». On parle également des allégations génériques ou fonctionnelles car elles reposent sur des preuves scientifiques généralement admises. (Article 13).

On entend pour allégation thérapeutique : « *tout message qui attribue à un produit des propriétés de prévention, de traitement ou de guérison d'une maladie* ». (Article 14). Ces allégations ne s'appliquent pas aux compléments alimentaires au sein de l'Union européenne, elles s'appliquent uniquement au domaine des médicaments.

[315]

Chaque demande d'allégation concerne une seule et unique relation, d'un côté un effet allégué et de l'autre côté, un nutriment, une substance, une denrée alimentaire ou encore une catégorie de denrées alimentaires. Le règlement européen n°1924/2006 définit les différentes procédures de demande d'autorisation.

Le demandeur, constitue son dossier de demande d'autorisation d'allégation de santé en définissant et classant les données scientifiques requises, qui sera envoyé à l'ANSES. L'agence confirme la réception de la demande par écrit dans les quatorze jours suivant sa réception. Elle vérifie la demande et fournit l'ensemble de ces informations à l'EFSA, à la

Commission Européenne et des autres Etats membres. L'EFSA évalue la demande d'allégation et dans un délai de cinq mois suivant la date de réception, elle rend publique sa décision, accompagnée d'un rapport comprenant une évaluation scientifique de l'allégation et les motifs de sa décision.

A savoir, une allégation autorisée peut faire l'objet d'un nouvel examen à la suite d'une demande formulée par la Commission européenne, un Etat membre ou l'EFSA.

Le règlement prévoit que la Commission européenne constitue un registre communautaire des allégations nutritionnelles et de santé autorisées, leurs conditions d'utilisation et celles qui ont été interdites avec les justifications de leur rejet. Pour créer ce registre, tous les états membres ont envoyé leurs allégations de santé ainsi que les références scientifiques à la Commission européenne. L'EFSA a étudié environ 4600 demandes d'allégations et a rendu public en 2012, le résultat de ces travaux en publiant le règlement européen n°432/2012 du 16 mai 2012 avec une liste d'allégations de santé autorisées pour les denrées alimentaires, autres celles faisant référence à la réduction du risque de maladie ainsi qu'au développement et à la santé infantiles. Cette liste contient 220 allégations validées par l'EFSA et aucune ne fait référence à une plante ou à une préparation de plante.

Tout exploitant du secteur alimentaire a le droit d'utiliser une allégation déjà inscrite au registre communautaire sans demande d'autorisation préalable. Néanmoins, il n'a pas le droit d'utiliser les données scientifiques de propriété exclusive du demandeur initial pour une durée de cinq ans.

[315] [317]

4. Les plantes dans les compléments alimentaires

Même si la directive 200/46/CE n'a pas prévue de règles spécifiques aux substances autres que les vitamines et les minéraux, on constate que le nombre des compléments alimentaires à base de plantes, ne cesse d'augmenter, on compte environ 50 000 produits référencés dans tous les circuits de distribution confondus. [318]

Devant la multiplicité des préparations à base de plantes et en réponse à l'analyse des risques associés à l'utilisation de certaines plantes, la DGCCRF a essayé pendant plusieurs années d'adopter des dispositifs spécifiques afin de garantir un usage sûr et approprié des plantes dans les compléments alimentaires. Elle a saisi l'ANSES afin d'obtenir une liste positive et/ou négative de plantes autorisées dans les compléments alimentaires. L'ANSES renonce et souligne ne pas être en mesure d'établir de telles listes. [319]

L'AFSSA (actuelle ANSES), dans son rapport en 2003, sur la « Démarche d'évaluation de la sécurité, de l'intérêt et de l'allégation des denrées alimentaires, contenant des plantes, destinées à la consommation humaine » et dans les avis de 2007 et de 2012, relève les caractéristiques et les spécificités des plantes et de leurs préparations. Ces informations intègrent des données sur la plante (identité, origine, pratiques culturelles...), sur le procédé de transformation (description des étapes, intrants mise en œuvre...) et sur la préparation elle-même (caractérisation, pureté, stabilité...). [320]

Face aux craintes liées à la consommation des denrées alimentaires contenant des plantes et leurs préparations la DGCCRF a exigé la mise en place des dispositifs réglementaires concernant les procédures déclaratives préalables à la mise sur le marché des compléments alimentaires à base de plantes permettant d'examiner la composition des produits provenant des autres pays de l'Union européenne et de sélectionner ceux qui sont susceptibles de présenter des risques par rapport à leur composition ou leur utilisation.

4.1. Les plantes autorisées dans les compléments alimentaires : l'arrêté français du 24 juin 2014

L'arrêté du 24 juin 2014, entré en vigueur le 1^{er} janvier 2015 établit une liste des plantes autorisées dans les compléments alimentaires, autres que les champignons. Dans cette liste de 540 plantes, on trouve celles que sont consommées dans l'alimentation courante comme le thé vert, la myrtille ou les plantes aromatiques telles que l'ail, le thym, le romarin mais aussi des plantes habituellement rencontrées dans d'autres domaines, en particulier dans les médicaments à base de plantes. De nombreuses plantes alimentaires possèdent également des propriétés pharmacologiques. Le but de cet arrêté est de garantir la qualité des préparations de plantes grâce à l'évaluation de la sécurité sur la totalité des étapes de fabrication, de production et de stockage. [321]

L'usage des plantes dans les compléments alimentaires n'est pas harmonisé au niveau européen. C'est-à-dire que chaque pays établit ses propres règles, dans le respect des principes du traité. Ainsi un complément alimentaire à base de plante fabriqué ou commercialisé légalement dans un pays de l'Union européenne peut circuler dans tous les pays membres sans que lui soient opposés des obstacles disproportionnés. Cet arrêté reprend la grande majorité des plantes présentes dans les compléments alimentaires qui possèdent déjà une autorisation de commercialisation en France ou dans un autre pays membre de l'Union européenne, d'après le principe de libre circulation. Cela peut concerner aussi bien les plantes alimentaires dont l'innocuité a été démontrée que de plantes susceptibles d'avoir des effets indésirables sur la santé, qui ont déjà fait l'objet d'alerte de pharmacovigilance et moins connues de la médecine chinoise, indienne ou ayurvédique. [321]

La liste de ces 540 plantes appartenant à 129 familles différentes se trouve dans l'annexe I de cet arrêté. Ces plantes sont répertoriées par leur nom scientifique (en latin) qui permet leur identification, on y trouve également le nom vernaculaire (en français) pour en faciliter la lecture.

La composition chimique d'une espèce donnée varie d'un organe à l'autre et les parties de plante pouvant être utilisées sont aussi précisées.

On y trouve également dans l'annexe I, des restrictions pour certaines plantes et le nom des substances à surveiller. Ces restrictions sont issues majoritairement du principe de reconnaissance mutuelle et des avis scientifiques disponibles. Elles sont de l'ordre quantitatif (teneurs maximales en métabolites secondaires) ou qualitatif (avertissements concernant des usages à risque, nature des extraits autorisés). Par exemple, la DGCCRF a proposé les teneurs maximales en catéchines et en synéphrine ainsi que les avertissements pour les populations sensibles et des recommandations d'utilisation pour le thé vert ou sur l'oranger amer après les avis rendus par l'ANSES. [321]

Pour les plantes aux dérivés anthracéniques (bourdaine, séné, cascara, rhubarbe, aloès...), l'étiquetage doit contenir un avertissement déconseillant l'utilisation aux femmes enceintes et allaitantes, aux enfants de moins de 12 ans ainsi qu'une mention déconseillant l'usage prolongé. On parle de laxatifs stimulants responsables des effets indésirables, d'un risque de dépendance et contre-indiqués avec certains traitements. La juridiction considère que les produits contenant les dérivés anthracéniques doivent être qualifiés de médicament. [322]

Certaines plantes contiennent des nutriments, c'est le cas par exemple de l'acérola et de l'églantier riches en vitamine C. Selon l'article 11 de l'arrêté du 24 juin 2014, sont exclues les préparations de plantes dont les quantités de vitamines et minéraux dépassent la DJM fixées par l'arrêté du 9 mai 2006.

A souligner que certaines drogues végétales strictement médicinales sont rencontrées dans les médicaments à base de plantes telles que : l'harpagophytum, la valériane, l'eschsoltzia, etc. L'article 11 de cet arrêté apporte une limite : *« L'utilisation de préparations issues des parties de plantes figurant sur la liste de l'annexe I dans la fabrication d'un complément alimentaire ne doit pas conduire à ce que celui-ci constitue un médicament par fonction tel que défini par l'article L. 5111-1 du code de la santé publique, notamment en exerçant une activité pharmacologique. A ce titre, ne peuvent notamment pas entrer, dans la fabrication des compléments alimentaires, les préparations de plantes pour lesquelles un usage médical bien établi a été identifié par le comité des médicaments à base de plantes de l'Agence européenne des médicaments, dans les conditions de cet usage. De ce fait les fabricants doivent quantifier les substances susceptibles d'avoir une activité pharmacologique et établir les conditions d'utilisations pour que les quantités ingérées n'atteignent pas les doses pharmacologiques. »* [321]

Cette liste devra évoluer pour incorporer des nouvelles demandes. Ainsi, certaines plantes feront leurs apparitions et d'autres pourront être retirées.

4.2. Les plantes non autorisées dans la fabrication des compléments alimentaires

Lors de la création de l'arrêté du 24 juin 2014, certaines plantes n'ont pas été retenues dans la liste des plantes autorisées. Comme nous avons vu précédemment, les plantes autorisées dans les compléments alimentaires ne possèdent pas de propriétés pharmacologiques. Cet arrêté ne concerne pas non plus les plantes inscrites dans la liste B de la pharmacopée française ni dans celles des substances vénéneuses.

On peut citer le cas du millepertuis (*Hypericum perforatum* L.), utilisé traditionnellement dans le traitement des manifestations dépressives légères et transitoires. Après avoir évalué le risque pour la santé humaine, l'ANSES considère que les compléments alimentaires contenant du millepertuis doivent être considérés comme médicaments. Elle a émis un avis défavorable à l'utilisation du millepertuis dans les compléments alimentaires, en raison des risques liés à leur utilisation. Elle souligne encore, qu'il s'agit d'une plante qui n'a aucune valeur nutritionnelle puisqu'elle n'est pas traditionnellement utilisée dans l'alimentation courante. [323]

5. Conclusion

En France, c'est le décret 2006-352 du 20 mars 2006 qui transpose la directive 2002/46/CE, cadre réglementaire aux compléments alimentaires.

Les compléments alimentaires bénéficient d'une procédure d'enregistrement simplifié. La mise sur le marché nécessite une déclaration auprès de la DGCCRF qui étudie la composition et réalise des contrôles. La DGCCRF ainsi que l'ANSES rendent des avis sur l'innocuité des substances entrant dans la composition des compléments alimentaires et la gestion de la nutrivigilance.

A la différence des médicaments, la commercialisation des compléments alimentaires ne nécessite pas d'autorisation individuelle de mise sur le marché. De ce fait, l'industriel est responsable de la conformité des compléments alimentaires mis sur le marché, avec les dispositifs réglementaires en vigueur.

Aujourd'hui, il existe des compléments alimentaires à base de vitamines et minéraux, de plantes et d'autres substances, employés dans des divers secteurs comme la nutrition, les insomnies, les troubles anxieux, les troubles de l'humeur.

La réglementation des compléments alimentaires a remis en cause la législation des plantes médicinales puisque certaines plantes inscrites à la pharmacopée française et non libérées sont utilisées dans les compléments alimentaires.

L'arrêté du 24 juin 2014, entré en vigueur le 1^{er} janvier 2015, a établi une liste des plantes autorisées dans les compléments alimentaires afin de garantir la qualité des préparations de plantes grâce à l'évaluation de la sécurité sur la totalité des étapes de fabrication, de production et de stockage.

Afin de connaître les habitudes alimentaires de la population française, l'ANSES, entre 2014 et 2015, a mené une troisième étude Individuelle Nationale des Consommations Alimentaires (INCA 3). Le but de cette étude est d'évaluer les apports nutritionnels, d'apprécier les risques sanitaires liés à l'alimentation ainsi que les bénéfices pour la santé. A partir des résultats de ces études, l'ANSES met en place des recommandations sur la sécurité des aliments. L'étude INCA 3 a recueilli des informations sur la consommation de compléments alimentaires par la population française. [324]

Le marché des compléments alimentaires est en progression depuis une quinzaine d'année. Ce marché concerne les industriels de l'agro-alimentaire, les spécialistes du bio et de la diététique et les fabricants des compléments alimentaires.

La diversité des lieux de ventes qui regroupent les pharmacies et parapharmacies, les grandes et moyennes surfaces, les magasins diététiques ou biologiques, les magasins de sport ou salles de sport et les ventes à distance (E-commerce) a contribué à leur croissance commerciale. Les supports de communication tels que les journaux, les magazines (surtout la presse féminine), la radio, la télévision, les brochures, l'internet, ont également contribué à cet essor.

Représenté par la figure ci-dessous, on constate que la pharmacie domine largement le circuit de distribution des compléments alimentaires. 51% des achats des compléments alimentaires se font en pharmacie, pour un chiffre d'affaire de 914 millions d'euros en 2017. Le pharmacien détient le monopole de la vente des médicaments, il est le mieux placé pour proposer les produits liés à la santé. La crédibilité est renforcée par le conseil apporté aux consommateurs lors de la dispensation. Cela fait partie de notre métier, et vu la suppression du métier d'herboriste, le pharmacien est le plus qualifié pour conseiller et dispenser les compléments alimentaires notamment à base des plantes. [324] [325]

C'est l'arrêté du 2 octobre 2006 modifiant l'arrêté du 15 février 2002 fixant la liste des marchandises dont les pharmaciens peuvent faire le commerce dans leur officine qui autorise les pharmaciens à commercialiser les compléments alimentaires. Avant cet arrêt, les compléments alimentaires ne figuraient pas sur la liste des produits que les pharmaciens étaient autorisés à dispenser. [326]

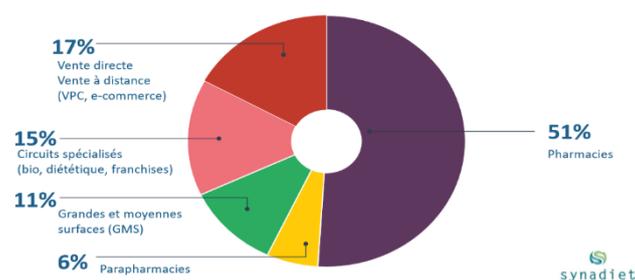


Figure n°148 : Répartition des achats par circuit de distribution



Figure n°149 : Répartition des ventes en pharmacie

La catégorie sommeil/stress/humeur avec 22,6% est la première en termes de ventes en pharmacie. C'est un secteur qui est en progression et il représente 17,6% des ventes en parapharmacie, 10% en grande surface. [325]

Partie VII
Proposition des formules pour tisane dans les
insomnies, troubles anxieux et troubles de
l'humeur



VII. Proposition des formules pour tisane dans les insomnies, troubles anxieux et troubles de l'humeur

1. Introduction

L'herboristerie, est le commerce des plantes médicinales et l'herboriste est « *celui qui connaît les simples* », d'après la toute première définition de l'Académie française. Au Moyen-âge le recours aux simples, désignait les plantes médicinales. La plante, depuis toujours a été la base du soin et demeure, dans certains pays, la base presque exclusive de la pharmacopée traditionnelle. [327]

L'herboristerie nous renvoie à une histoire universelle, celle de la pharmacie et de la médecine. En 1803, le pharmacien partageait son monopole avec l'herboriste. A l'époque, la loi autorisait l'herboriste à vendre les plantes ou parties de plantes indigènes ou acclimatées à l'exception des substances vénéneuses. En revanche, il ne pouvait pas délivrer des mélanges à l'avance, sauf dérogation accordée en 1943 pour les espèces pectorales, digestives, rafraîchissantes, stomachiques et vulnéraires.

Le diplôme d'herboriste a été supprimé en France en 1941.

On peut dire que l'herboristerie s'inscrit dans une histoire marquée par l'existence d'un certificat d'herboriste, reconnu par l'État de 1803 à 1941. [327]

Depuis quelques années, la demande en matière de mélange de plantes médicinales, connaît une évolution extraordinaire. Elle s'explique par le fait que les français sont devenus un peu réticent à l'égard de la chimie de synthèse et le public estime souvent que ce qui est naturel est une assurance, moins dangereux et plus doux.

2. La tisane

Comme nous avons vu précédemment, une tisane est préparation aqueuse buvable, obtenue à partir d'une ou plusieurs drogues végétales. Pour la préparation des tisanes, en fonction des drogues utilisées, on a recours à différents procédés tels que l'infusion, la décoction, la macération et la digestion.

La tisane reste un moyen très accessible pour profiter des vertus de la phytothérapie et un moyen thérapeutique crédible.

Les drogues végétales ont la capacité de garder leur intégralité en absence d'eau. Elles conservent leurs principes actifs pendant une longue période en les préservant des mécanismes susceptibles de les altérer comme l'oxydation.

La durée de vie d'une plante est en fonction de la façon dont elle est traitée et conservée. Par exemple, plus une plante sera broyée moins elle se conservera car elle va perdre d'avantage les huiles essentielles. Les drogues végétales en sachet se conservent pendant deux à trois mois aux maximum, et dans un récipient hermétique, environ 1 an pour les organes fragiles (feuille, fleurs) et 2 à 3 ans pour les organes coriaces (écorces, racines).

3. Les mélanges de plantes pour tisanes pour préparations officinales

3.1. Rappels législatifs

3.1.1. Définition

Une préparation officinale d'après le Code de Santé Publique est « *tout médicament préparé en pharmacie inscrit à la Pharmacopée ou au Formulaire National et destiné à être dispensé directement aux patients approvisionnés par cette pharmacie* ».

Depuis août 2013, les pharmaciens sont autorisés à préparer ces préparations officinales des mélanges de plantes pour tisanes. Ces préparations officinales comme toutes les autres préparations se font selon des Bonnes Pratiques de Préparations (BPP).

Les drogues utilisées sont inscrites aux monographies des plantes pour tisanes, plantes médicinales de la pharmacopée française et aux monographies spécifiques de chaque drogue végétale utilisée dans le mélange pour tisanes.

[328]

3.1.2. Production

Un mélange ne doit pas contenir plus de dix drogues végétales, dont :

- Pas plus de cinq drogues végétales estimées comme substances actives. Chacune doit représenter au minimum 10% (m/m) du mélange total ;
- Pas plus de trois drogues végétales pour améliorer la saveur, avec au total un maximum de 15% (m/m) du mélange total ;
- Et pas plus de deux drogues végétales pour améliorer l'aspect, avec au total un maximum de 10% (m/m) du mélange total.

Pour faire des mélanges de plantes pour tisane, on peut associer les drogues végétales utilisées comme substances actives seulement si elles possèdent des propriétés médicamenteuses identiques ou complémentaires et si les modalités de préparation des tisanes avec la drogue seule sont identiques (macération, décoction, infusion). Afin d'avoir une bonne homogénéité, il est préférable d'éviter d'associer de drogues végétales dont le degré de fragmentation est trop différent.

[328]

3.1.3. Identification

Chaque drogue présente dans les mélanges pour tisane est identifiée par un examen botanique microscopique et/ou macroscopique. [328]

3.1.4. Essai

Par des méthodes appropriées on vérifie la proportion de chaque drogue dans les mélanges. [328]

3.1.5. Conservation

Les mélanges pour tisane se conservent dans un endroit sec et à l'abri de la lumière. La durée de conservation fait référence à celle de la drogue qui a la durée de conservation la plus courte. [328]

3.2. Proposition des formules pour tisane

3.2.1. Tisane « dodo tranquille »

Pour 100 grammes de tisane on utilise :

- 25 g de la partie aérienne de la Passiflore ;
- 20 g de bractées du Tilleul ;
- 20 g de la partie aérienne de l'Aspérule odorante ;
- 10 g de feuilles de l'Orange amère ;
- 10 g de fleurs de la Lavande ;
- 5 g de feuilles de la Mélisse ;
- 10 g de pétales du Coquelicot.

Nous respectons bien les normes de la Pharmacopée française (août 2013) car dans ce mélange nous n'avons pas plus de dix drogues végétales et pas plus de cinq substances actives : la passiflore ; le tilleul ; l'aspérule odorante ; la lavande et l'oranger amère. Chacune de ces substances actives représente au minimum 10% du mélange total. On considère ici que la mélisse va améliorer la saveur de notre tisane et ne représente pas plus de 15% du mélange total. On ajoute 10% des pétales du coquelicot pour améliorer l'aspect.

Ce mélange associe des drogues végétales ayant des propriétés pharmacologiques identiques et/ou complémentaires et les mêmes modes de préparation d'après la pharmacopée française.

La tisane « dodo tranquille » répond complètement à la liste officielle des associations possibles dans les mélanges pour tisanes pour les préparations officinales (1+8). *Voir annexe*

La tisane « dodo tranquille » est une association bienfaisante de plantes qui va diminuer la nervosité et favoriser le sommeil.

Conseil d'utilisation : une cuillère à café dans 250 ml d'eau bouillante et on laisse infuser pendant 10 à 15 minutes. Filtrez. Pour une meilleure efficacité, vous pouvez faire une cure de 4 semaines avec une tasse ou deux tasses le soir 1 heure avant le coucher.

Précautions d'emploi : déconseillée chez les femmes enceintes et allaitantes et les enfants de moins de 12 ans.

En raison de la présence des coumarines dans l'aspérule odorante, elle est déconseillée chez les personnes sous anticoagulants.

3.2.2. Tisane « gros dodo »

Pour 100 grammes de tisane on utilise :

- 25 g de la partie aérienne de la Passiflore ;
- 15 g des racines de Valériane ;
- 10 g de l'inflorescence femelle du Houblon ;
- 15 g de sommités fleuries de l'Aubépine ;
- 10 g de feuilles de la Verveine odorante ;
- 10 g de feuilles de la Mélisse ;
- 10 g de fleurs de l'Oranger amer ;
- 5 g de pétales du Coquelicot.

La tisane « gros dodo » est dans les normes de la Pharmacopée française. Elle est composée de 5 plantes actives : la passiflore, la valériane, le houblon, l'aubépine et la verveine odorante ; de deux plantes pour améliorer sa saveur : la mélisse et l'oranger amer et le coquelicot pour améliorer son aspect.

Le « Gros dodo », tisane apaisante par sa valériane et délicieuse par ses notes de feuilles d'oranger va vous permettre de glisser doucement et profondément dans le toboggan du sommeil pour une bonne nuit.

Conseil d'utilisation : une cuillère à café dans 250 ml d'eau bouillante ; laissez infuser pensant 10 à 15 minutes. Filtrez. Pour une meilleure efficacité, vous pouvez faire une cure de 4 semaines avec une ou deux tasses le soir 1 heure avant le coucher.

Précautions d'emploi : déconseillée chez les femmes enceintes et allaitantes et les enfants de moins de 12 ans.

3.2.3. Tisane « gros dodo + »

Pour 100 grammes de tisane on utilise :

- 25 g de racines de la Valériane ;
- 25 g de la partie aérienne de la Passiflore ;
- 20 g de feuilles de l'Oranger amer ;
- 10 g de la partie aérienne fleurie de l'Eschscholtzia ;
- 10 g de fleurs de la Lavande ;
- 10 g des feuilles de la Mélisse

« Gros dodo + » avec ses cinq plantes actives : la valériane, la passiflore, l'oranger amer, la lavande et la mélisse pour améliorer son aspect est complètement dans les normes de la Pharmacopée française.

Le « Gros dodo + » est un mélange de plantes connues par leurs qualités précieuses et spécifiques pour bien dormir. Il permet de trouver un sommeil de qualité.

Conseil d'utilisation : une cuillère à café pour 250 ml d'eau bouillante. Laissez infuser pensant 10 à 15 minutes. Filtrez. Pour une meilleure efficacité, vous pouvez faire une cure de 4 semaines avec une ou deux tasses le soir 1 heure avant le coucher.

Précautions d'emploi : déconseillée chez les femmes enceintes et allaitantes et les enfants de moins de 12 ans.

3.2.4. Tisane « journée tranquille »

Pour 100 grammes de tisane on utilise :

- 25 g de la partie aérienne de la Passiflore ;
- 20 g des feuilles de l'Oranger amer ;
- 20 g des fleurs de la Lavande ;
- 20 g des feuilles de la Verveine odorante ;
- 15 g des feuilles de la Mélisse.

La tisane « journée tranquille » est composée de cinq plantes considérées toutes comme substances actives : la passiflore, l'oranger amer, la lavande, la verveine odorante et la mélisse.

La « journée tranquille » est une recette de plantes dont chacune a été sélectionnée par les bénéfices de ses principes actifs. Ces plantes vont diminuer la nervosité afin de procurer une journée tranquille et agréable. Dès la première gorgée, les papilles seront enveloppées d'une douceur veloutée de mélisse sublimée avec l'oranger amère.

Conseil d'utilisation : une cuillère à café pour 250 ml d'eau bouillante et on laisse infuser pensant 10 à 15 minutes. Filtrez. Boire 2 à 3 fois par jour. Cette tisane se dégustera à tout moment de la journée et même le soir, pour un instant de tranquillité absolu.

Précautions d'emploi : déconseillée chez les femmes enceintes et allaitantes et les enfants de moins de 12 ans.

3.2.5. Tisane « relax »

Pour 100 grammes de tisane on utilise :

- 25 g de la partie aérienne de la Passiflore ;
- 20 g de la partie aérienne fleurie de l'Eschscholtzia ;
- 15 g de fleurs du Tilleul ;
- 15 g de feuilles de la Mélisse ;
- 15 g des feuilles de la Verveine odorante ;
- 10 g des fleurs de l'Oranger amer.

La tisane « relax » est une association de cinq plantes actives : la passiflore ; l'eschscholtzia ; le tilleul, la mélisse et la verveine odorante.

La tisane « relax » avec ses plantes relaxantes, diminue les tensions au cours de la journée afin de procurer des moments de relaxations. La verveine, mariée à la fleur

d'oranger, apportera de douceur légèrement fraîche que va vous accompagner toute la journée.

Conseil d'utilisation : une cuillère à café pour 250 ml d'eau bouillante et on laisse infuser pensant 10 à 15 minutes. Filtrez. Boire 2 à 3 fois par jour. Cette tisane se dégustera à tout moment de la journée et même le soir, pour un instant de relaxation absolu.

Précautions d'emploi : déconseillée chez les femmes enceintes et allaitantes et les enfants de moins de 12 ans.

3.2.6. Tisane « détente et sérénité »

Pour 100 grammes de tisane on utilise :

- 20 g des sommités fleuries de la Ballote noire ;
- 20 g de la partie aérienne de la Passiflore ;
- 20 g de racines de la Valériane ;
- 20 g de sommités fleuries de l'Aubépine ;
- 10 g de la partie aérienne de l'Eschscholtzia
- 10 g de fleurs de l'Oranger amer.

La tisane « détente et sérénité » est un mélange de cinq substances actives : la ballote noire, la passiflore, la valériane, l'aubépine et l'eschscholtzia. L'oranger amer en plus de ses propriétés anxiolytiques et sédatives va apporter une légèreté à notre tisane.

La tisane « détente et sérénité » est un mélange de plantes ayant des vertus relaxants et apaisantes afin d'accompagner vos moments de détente. L'oranger amer vous apportera une sensation de douceur toute au long de votre journée.

Conseil d'utilisation : une cuillère à café pour 250 ml d'eau bouillante. Laissez infuser pensant 10 à 15 minutes. Filtrez. Boire 2 à 3 fois par jour. Cette tisane se dégustera à tout moment de la journée et même le soir, pour un instant de détente absolue.

Précautions d'emploi : déconseillée chez les femmes enceintes et allaitantes et les enfants de moins de 12 ans.

3.2.7. Tisane « bon moral »

Pour 100 grammes de tisane on utilise :

- 20 g des sommités fleuries de la Ballote noire ;
- 20 g de l'inflorescence femelle du Houblon ;
- 20 g de la partie aérienne de la Passiflore ;
- 20 g de sommités fleuries de l'Aubépine ;
- 10 g de racines de la Valériane ;
- 10 g de feuilles de la Mélisse.

« Bon moral » est une association de cinq drogues actives : la ballote noire ; le houblon ; la passiflore ; l'aubépine et la valériane. La mélisse, en plus de ses vertus va vous apporter plus de fraîcheur et douceur.

En mélangeant ces plantes, la tisane « Bon moral » va vous accompagner au long de la journée, elle va diminuer les petites tensions, les angoisses afin de vous augmenter le moral.

Conseil d'utilisation : une cuillère à café pour 250 ml d'eau bouillante. Laissez infuser pensant 10 à 15 minutes. Filtrez. Boire 2 à 3 fois par jour. Cette tisane se dégustera à tout moment de la journée et même le soir.

Précautions d'emploi : déconseillée chez les femmes enceintes et allaitantes et les enfants de moins de 12 ans.

3.2.8. Tisane « la vie est belle »

Pour 100 grammes de tisane on utilise :

- 20 g des sommités fleuries de la Ballote noire.
- 15 g de l'inflorescence femelle du Houblon ;
- 15 g des fleurs de la Lavande ;
- 15 g des fleurs du Tilleul ;
- 15 g des feuilles de la Verveine odorante ;
- 10 g des fleurs de l'Oranger amer ;
- 10 g des feuilles de la Mélisse.

La tisane « la vie est belle » est composée de cinq substances actives : la ballote noire ; le houblon ; la lavande ; le tilleul et la verveine odorante. La mélisse et l'oranger amer en plus de ces bénéfiques vont ravir vos papilles.

« La vie est belle » est un équilibre de plantes qui vont lutter contre la nervosité, les angoisses afin d'augmenter votre moral. Elle a des vertus apaisantes pour offrir un moment de pause confortable. En plus de ses vertus, la verveine, l'oranger amer et la mélisse se marient très bien pour enchanter vos papilles.

Conseil d'utilisation : une cuillère à café pour 250 ml d'eau bouillante. Laissez infuser pensant 10 à 15 minutes. Filtrez. Boire 2 à 3 fois par jour. Cette tisane se dégustera à tout moment de la journée et même le soir.

Précautions d'emploi : déconseillée chez les femmes enceintes et allaitantes et les enfants de moins de 12 ans.

4. Conclusion

L'herboristerie nous renvoie à une histoire universelle, celle de la pharmacie et de la médecine. En 1803, le pharmacien partageait son monopôle avec l'herboriste. Elle s'inscrit dans une histoire marquée par l'existence d'un certificat d'herboriste, reconnu par l'état de 1803 à 1941.

La délivrance des plantes médicinales fait partie des plus anciennes pratiques du pharmacien. Et, depuis le 1^{er} août 2013, le pharmacien a le droit de faire des mélanges pour tisanes en préparation officinale. Ces préparations sont encadrées par un texte établi par l'ANSM et doit être en conformité avec les bonnes pratiques de préparation.

Les mélanges de plantes pour tisane ne doivent pas dépasser dix drogues végétales, dont cinq substances actives, trois pour la saveur et deux pour l'aspect. La pharmacopée française précise les plantes autorisées et les combinaisons de mélanges possibles. Le circuit pharmaceutique va assurer la sécurité. Les fournisseurs sont contrôlés par l'ANSM, qui exerce son rôle de police sanitaire en cas de non-conformité des plantes à la pharmacopée.

Dans ce cadre, nous vous proposons des tisanes de plantes mélangées représentant de véritables concentrés d'efficacité et un moyen très accessible de profiter des vertus de la phytothérapie.

Toutes nos recettes de tisanes respectent les normes de la Pharmacopée française afin d'assurer de l'efficacité, de la sécurité, mais également du plaisir.

Ce sont des mélanges de plantes ayant des vertus apaisantes, relaxantes et tranquillisantes afin de s'offrir des moments de détente, de sérénité de relaxation et du plaisir, notamment lorsqu'on mélange la verveine avec l'oranger amer qui vous apportera une sensation de douceur légèrement fraîche.

En fonction des besoins de nos patients et en tenant compte de leurs états physiopathologiques on va s'orienter vers une telle tisane.





VIII. Conseils au comptoir

1. Introduction

Cette partie regroupe les conseils que peut prodiguer le pharmacien d'officine lors de la délivrance des médicaments allopathiques, des compléments alimentaires et les médicaments à base de plantes dans la prise en charge des insomnies, des troubles anxieux et des troubles de l'humeur. En vue de faciliter l'approche de ce chapitre nous allons traiter les conseils associés à chaque type d'indications.

En ce qui concerne la phytothérapie, les formes les plus conseillées sont les tisanes et toutes sortes de gélules de plantes. Les teintures mères, les extraits liquides, les macérâts glycérisés sont délivrés le plus souvent sur une ordonnance ou sur une demande spontanée d'un patient. A propos des posologies et des durées de traitement, on ne peut pas généraliser. Comme nous avons vu précédemment en fonction de la plante, de la partie de la plante utilisée et des troubles à traités, celle-ci peut varier.

Au comptoir, on préconisera en général une cure de trois à quatre semaines, afin de ressentir un maximum de bienfaits. [329]

Au comptoir, servez-vous du « pense-bête » : « QUALITE » :

- **QU** : questions à poser aux patients
- **A** : attention au **L**imite du conseil
- **I** : informations de prévention
- **T**hérapeutique (+ conseils)
-

(Notion que j'ai intégrée en 6^{ème} année, pendant les cours du professeur Kambia et que j'utilise dans mon quotidien)

2. Prise en charge du patient adulte se plaignant d'insomnie

2.1. Comment définir et caractériser l'insomnie au comptoir ?

L'insomnie se définit par un ressenti d'une insuffisance de l'installation ou du maintien du sommeil, ou d'une mauvaise qualité restauratrice, associée à des retentissements diurnes à l'état de veille.

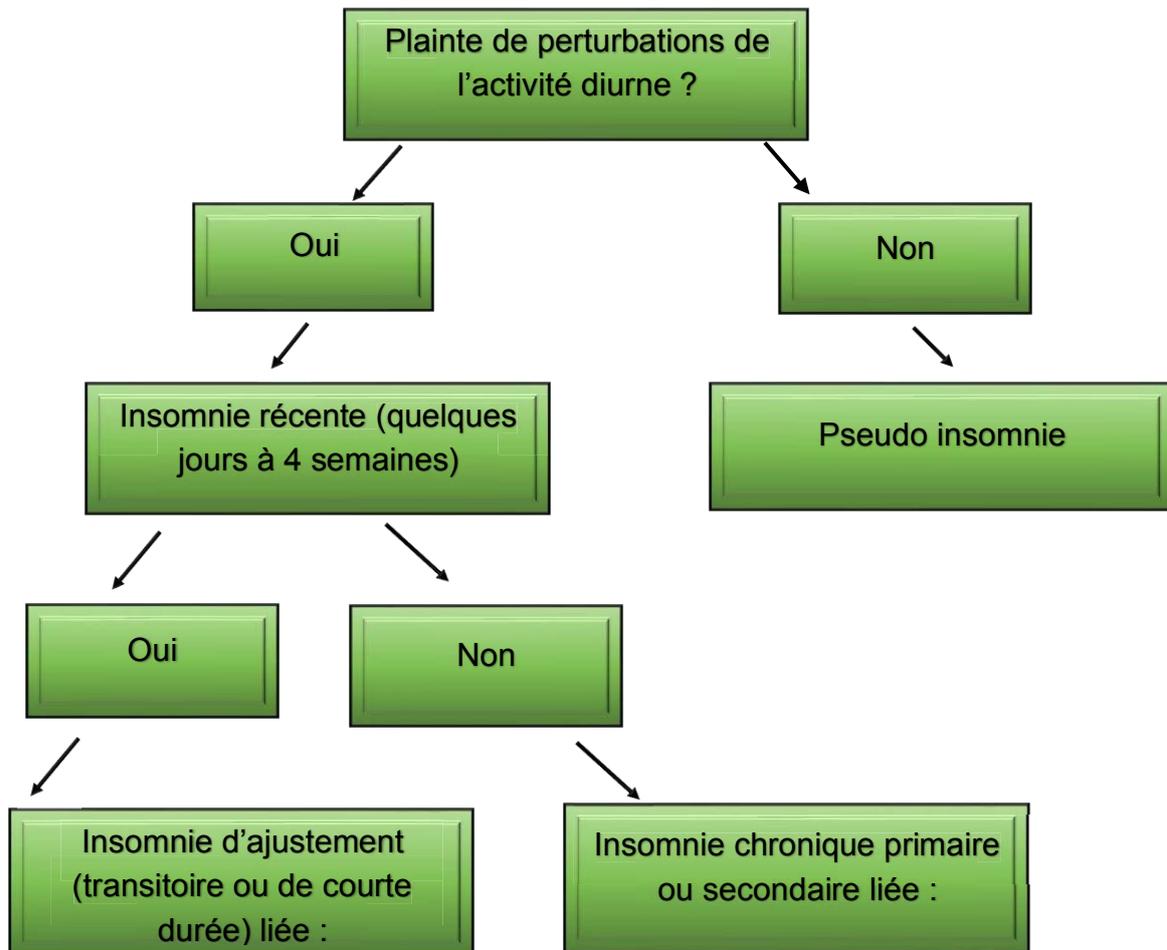
Il s'agit d'une plainte subjective qui se traduit :

- Au cours de la nuit par :
 - des difficultés d'endormissements supérieures à 30 minutes ;
 - des réveils nocturnes : au moins deux réveils par nuit avec des difficultés pour se rendormir ;
 - des réveils précoces d'au moins une heure avant l'heure choisie ;
- Des retentissements sur la qualité de vie durant la journée :
 - Fatigue, somnolence ;
 - Troubles de mémoire, difficultés de concentration ;
 - Irritabilité, nervosité, agressivité ;
 - Difficultés familiales, sociales et professionnelles.

Il faut toujours avoir à l'esprit qu'avec l'âge, il y a une modification du sommeil qui tend à se fragmenter et à diminuer. La plainte d'insomnie chez la personne âgée doit être relativisée.

2.2. Comment s'orienter face à une insomnie ?

On s'oriente en fonction de la présence ou de l'absence de plaintes de perturbations de l'activité diurne.



- Un événement ponctuel ou une situation nouvelle ;

- A des facteurs environnementaux (bruit, froid, lumière, altitude) ; à une mauvaise hygiène de vie (abus d'alcool, café, activité sportive après 19h, lever ou coucher irrégulier.)

- à une affection médicale (pathologies douloureuses, psychiatriques, respiratoires...)

- à un médicament ou substance psychostimulant, effet rebond d'hypnotiques ;

- à une mauvaise hygiène de vie ;

- troubles du rythme veille/sommeil

Exemple des questions à poser au comptoir

- Depuis combien de temps avez-vous mal dormi ?

Dans le cas d'insomnie récente, inférieure à 4 semaines, le pharmacien peut proposer un traitement ponctuel.

Dans le cas d'insomnie chronique, il est important de diriger le patient vers une consultation médicale pour trouver l'étiologie. L'appréciation de la sévérité de l'insomnie se fera par le médecin, selon les différents critères et à l'aide des différents outils que nous avons vu au long du second chapitre.

Dans les deux cas, on peut remettre un agenda du sommeil et expliquer son utilisation à la personne. Elle pourra l'apporter lors de sa consultation pour favoriser le diagnostic. Avant de rappeler les règles d'hygiène du sommeil, nous pouvons poser quelques questions :

- Avez-vous des difficultés pour vous endormir, des réveils nocturnes ou un réveil précoce en fin de nuit ?
- Quel est votre rythme de vie ? Est-ce que vous fumez ? A quelle fréquence consommez-vous des boissons alcoolisées ?
- Prenez-vous des médicaments ?

Le pharmacien doit poser plusieurs questions pour mieux assurer son rôle de conseil. A travers ces questions, on peut détecter des erreurs dans le comportement de la personne par exemple par rapport à son hygiène de vie. Après avoir posé ces questions en cas d'insomnie récente, le pharmacien peut proposer un traitement ponctuel.

2.3. Prise en charge du patient

« La nuit que l'on va passer se prépare déjà durant la journée »

Les règles d'hygiène du sommeil : les conseils pour améliorer votre sommeil :

- Pour favoriser la synchronisation du cycle veille/sommeil, imposer des horaires réguliers de sommeil (se coucher et se lever à heure fixe). Pour les personnes âgées, retarder le coucher ;

- Eviter les siestes trop longues (supérieurs à 30 minutes) car elles diminuent la pression du sommeil et perturbent le rythme veille/sommeil ou trop tardives (après 16h) ;
- S'exposer autant que possible à la lumière naturelle (pour inhiber la production de la mélatonine le jour) et à l'inverse, dormir dans le noir afin d'éviter d'altérer sa production ;
- Eviter l'alcool et les drogues avant le coucher (même si on a la sensation d'amélioration cela diminue la qualité du sommeil qui sera moins réparateur) ;
- Se lever une fois réveillé même au milieu de la nuit (faire quelques activités relaxantes) pour créer un conditionnement cérébral : « lit = sommeil) ;
- Eviter de regarder l'heure durant la nuit car cela va induire un stress que favorise l'insomnie ;
- Eviter les excès de stimulants et les supprimer au moins cinq heures avant le coucher ;
- Favoriser une chambre calme, sombre, tempérée et ventilée. Attention aux perturbateurs tels que les appareils électroniques (téléphone, certaines lampes...)
- Pratiquer un exercice physique, si possible l'après-midi (avant 17h) : elle va permettre la diminution de la température corporelle en fin de journée qui est bénéfique pour l'endormissement, après l'effort, elle engendre une production d'endorphines qui induit un état de bien-être, de relaxation et un sommeil profond et réparateur. Elle induit une hausse de sérotonine, renforce le GABA et permet la conversion de la fatigue nerveuse (la noradrénaline tient alors éveillée) en fatigue physique ;
- D'autres méthodes naturelles tels que la méditation et la cohérence cardiaque sont intéressantes pour favoriser le sommeil. Chacun peut trouver ses propres méthodes pour combattre ses troubles ;
- Eviter les repas trop copieux et lourds le soir car la nuit la digestion étant plus lente, si le ventre est plein, il y aura des crampes, des ballonnements ;
- Eviter les aliments trop acides qui favorisent les reflux gastriques. Les troubles métaboliques vont perturber le sommeil.

[271]

Les aliments à privilégier

Pour une bonne santé mentale il faut une alimentation et une hygiène de vie correcte.

Pour favoriser l'endormissement, on recommande de consommer certains nutriments au repas du soir.

Parmi les apports nutritionnels à privilégier, le tryptophane, précurseur de la sérotonine (« hormone du bonheur ») est indiqué dans l'anxiété, les insomnies et des troubles de l'humeur. Il s'agit un acide aminé qui aide à maintenir une humeur positive et aide à soutenir la relaxation et le bien-être physique et mental. On le trouve dans les fruits secs, les céréales, les laitages.

Le soir on va favoriser un repas riche en sucre lent et faible en protéines. Un repas riche en protéines perturbe le sommeil car il augmente la concentration sanguine des autres acides aminées, notamment de la tyrosine, acide aminé qui intervient dans la synthèse de la dopamine, neurotransmetteur lié à l'activité motrice et à l'agressivité.



On favorise les légumes, les champignons, la pomme de terre, le miel ou les produits fermentés, source du GABA, le principal neurotransmetteur inhibiteur du SNC, améliore les troubles du sommeil et possède des propriétés relaxantes.

On privilégie les aliments sources de vitamine B comme les volailles, les abats, en particulier le foie, les charcuteries, les poissons, les fruits de mer les produits laitiers, les sources végétales (les légumes, les céréales, les dérivés du soja), la levure de bière. La



vitamine B12 est présente dans les sources d'origine animale, comme les abats, les poissons gras de mer, les produits laitiers, la volaille et le gibier, etc.

Il faut également prioriser les aliments riches en magnésium à l'instar des oléagineux, des céréales, des mollusques et crustacés, des légumes verts. Il est également présent dans les apports hydriques.

Une étude a démontré que la consommation de glucides et de protéines pendant le même repas augmente la disponibilité du tryptophane pour le cerveau. Un repas riche en glucide stimule la libération de l'insuline qui va entraîner l'évacuation d'autres acides aminés de la circulation sanguine favorisant l'entrée du tryptophane dans le cerveau. Néanmoins, la quantité de glucides nécessaire reste inconnue. [330]

Selon cette étude, en cas d'insomnie, il serait bénéfique le soir, d'avoir un bon apport en glucides à index glycémique élevé (pâtes, riz blanc, pommes de terre...) et dans le même temps, il faut abaisser la consommation de protéines et de gras. Ce type de repas devrait être consommé au moins 4 heures avant le coucher et seulement pour les personnes souffrant d'insomnie.

En résumé, pour bien dormir il faut une alimentation variée et équilibrée, riche en nutriments. Plusieurs nutriments interviennent de manière importante dans la qualité du sommeil, comme le L-tryptophane. Il faut manger des fruits et des légumes qui ont des vertus antidépressives car ils possèdent une importante quantité de vitamines et des sources d'oméga-3, comme les poissons gras qui ont un effet bénéfique pour le cerveau.



2.4. Le conseil en phytothérapie et en complément alimentaire

Différentes techniques peuvent être utilisées pour soigner les troubles du sommeil : l'activité physique, les techniques de relaxation, l'ostéopathie, l'acupuncture en sont quelques exemples. Comme nous avons vu la phytothérapie et la micronutrition offrent plusieurs alternatives à la médication sous ordonnance.

L'utilisation des médicaments n'est pas anodine et peut être responsable d'effets indésirables déstabilisants comme la dépendance, l'accoutumance. C'est la raison pour laquelle plusieurs personnes optent pour une approche plus naturelle, plus douce et la plupart du temps sans effets indésirables.

En phytothérapie, certains produits naturels peuvent être employés. En cas d'insomnie, conseiller au patient des plantes telles que la valériane, la passiflore,

l'aubépine, l'eschscholtzia, l'oranger amer, le tilleul, la mélisse, la verveine, le houblon, la lavande, l'aspérule odorante. Ces plantes sont traditionnellement utilisées dans le traitement symptomatique des états neurotoniques des adultes et enfants de plus de six ans et en cas des troubles du sommeil. Elles peuvent être conseillées en gélules, en vrac, en extraits, en macérât etc. On peut conseiller des associations de plantes qui existent sous différentes formes.

Dans ce cadre, nous nous sommes intéressés à des mélanges de plantes pour tisanes et nous pouvons proposer quelques tisanes telles que : « dodo tranquille », « gros dodo » et « gros dodo + ». Toutes ces tisanes respectent les normes de la pharmacopée française. En fonction des patients et de leurs états physiopathologiques, on s'oriente vers telle ou telle tisane.

Ces tisanes sont des véritables associations des plantes bienfaitantes qui vont diminuer la nervosité et favoriser le sommeil.

Pour une bonne santé mentale, il faut une bonne hygiène de vie. Il existe des compléments alimentaires associant micronutriments et plantes dont le but est de permettre de restaurer l'équilibre biochimique et physiologique de nos fonctions nerveuses, en présence de ces perturbations mentales.

Exemples des compléments alimentaires disponibles dans nos officines



Figure 150 : Somniphyt nuit calme, Somniphyt 30' melatonine et Somniphyt 30' melatonine spray buccal du Laboratoire Santé Verte



Figure 151 : Arkorelax sommeil fort 8H et Sommeil de Qualité du Laboratoire Arkopharma



Figure 153 : Sommeil flash du Laboratoire NMC Lab'



Figure 152 : Euphytose nuit du Laboratoire Bayer



Figure 155 : Novanuit du Laboratoire Sanofi

Figure 154 : Ergycalm et Ergystress sommeil du Laboratoire Nutergia

3. Prise en charge du patient adulte se plaignant des troubles anxieux

3.1. Comment définir et caractériser les troubles anxieux au comptoir ?

Le stress est un phénomène naturel, c'est une réaction réflexe physiologique, psychique et physique de l'organisme devant une situation qui demande une adaptation. C'est une réponse de l'organisme vivant face à une agression ou une modification de l'environnement extérieur. Normalement, elle cesse quand la cause de stress cesse. Si la situation stressante persiste, on parle de stress chronique qui va nécessiter une prise en charge.

On est face à des symptômes comme les perturbations du sommeil (hypersomnie ou pas assez de sommeil) ; des négligence au niveau de l'hygiène (notamment corporelle) ; une fatigue énorme avec sensation d'absence d'énergie ou un débordement d'énergie ; des troubles d'appétit pouvant causer un gain ou une perte de poids ; des perturbations sexuelles ; des symptômes psychologiques tels que les idées suicidaires ; une exacerbation de l'humeur ou une humeur dépressive ; un manque d'intérêt de la personne envers les activités que lui plaisait et qu'elle avait l'habitude.

3.2. Comment s'orienter au comptoir ?

Au comptoir, il faut savoir poser des bonnes questions afin de repérer les symptômes. Il est important de différencier un stress physiologique d'un stress pathologique. Il ne faut pas négliger ses troubles et savoir orienter les patients vers une consultation médicale devant un stress pathologique.

Le stress physiologique est une adaptation normale :

- Liée à une réaction à un événement ponctuel : un examen, un problème familial ;
- Cet état dure moins de deux semaines ;
- Les symptômes généralement ne sont pas présents à longueur de journée ;
- L'intensité reste modérée et surmontable. Les conséquences sur la vie familiale, professionnelle et sociale sont limitées.

3.3. Prise en charge du patient

Chez les patients atteints des troubles anxieux, le sommeil est perturbé avec des difficultés d'endormissements, des éveils intra-sommeil, voire précoces. Il s'agit d'un sommeil de mauvaise qualité qui aura un impact diurne avec une sensation d'un sommeil non réparateur, une fatigue, des troubles psychologiques comme l'anxiété, la nervosité ou l'agitation.

L'insomnie est considérée comme un symptôme mais également un facteur de comorbidité. Il s'agit d'un cercle vicieux. On peut déduire que le traitement de l'anxiété = traitement de l'insomnie.

Comme ces deux troubles sont extrêmement liés, pour la prise en charge du patient atteint des troubles anxieux, on conseille les mêmes règles d'hygiène du sommeil. On privilégie également les mêmes aliments.

3.4. Le conseil en phytothérapie et en complément alimentaire

La méditation, l'acupuncture, les massages, l'activité physique, les techniques de relaxation font partie des différentes méthodes pouvant être utilisées pour la prise en charge des troubles anxieux.

La phytothérapie et la micronutrition constituent une alternative aux traitements utilisant les benzodiazépines et d'autres anxiolytiques dans les troubles mineurs de l'anxiété.

La Pharmacopée française dispose d'une liste de plantes traditionnellement utilisées dans les troubles du sommeil, mais qui possèdent des propriétés anxiolytiques dans les états neurotoniques des adultes et enfants de plus de six ans. En effet, les manifestations de l'anxiété sont nombreuses et s'expriment différemment selon les individus. Ils peuvent se plaindre d'être plus impulsifs, plus irritables, de ressentir des palpitations, des spasmes, des troubles du sommeil. Ainsi les différentes plantes qui nous ont vu durant le chapitre V, comme la valériane, la passiflore, l'aubépine, l'eschscholtzia, l'oranger amer, le tilleul, la mélisse, la verveine, le houblon, la lavande, l'aspérule odorante vont agir sur une ou plusieurs de ses composantes.

On vous propose trois formules de mélanges pour tisanes pour les préparations officinales, la tisane : « journée tranquille », « relax » et « détente et sérénité ». Elles respectent les normes de la Pharmacopée française.

En tant que pharmacien, il faut savoir conseiller nos patients en tenant compte de leurs états physiopathologiques. De ce fait, Il faut déconseiller leur utilisation chez la femme enceinte ou allaitante ou chez l'enfant avant l'âge de 12 ans .

A l'officine on est souvent amené à conseiller les compléments alimentaires qui vont restaurer l'équilibre physiologique et qui vont contribuer au bon fonctionnement de notre santé mentale.

Exemples de compléments alimentaires disponibles dans nos officines



Figure 156 : D-Stress, D-Stress booster, Anxiozen et SIPF Passiflore du Laboratoire Synergie

Figure 157 : Arkorelax stress control et ArkOcéan du Laboratoire Arkopharma



Figure 159 : Epuisement et No Stress Flash du Laboratoire NMC Lab'

Figure 158 : Ergystress Activ et Ergystress Seren du Laboratoire Nutergia

4. Prise en charge du patient plaignant des troubles de l'humeur au comptoir

4.1. Comment définir et caractériser les troubles de l'humeur au comptoir ?

Les troubles de l'humeur en particulier la dépression font partie des troubles psychiatriques les plus courants. Ce sont des troubles émotionnels dont la principale caractéristique est la perturbation de l'humeur.

L'OMS reconnaît la dépression comme étant la première cause d'incapacité devant les maladies cardiovasculaires. On est face à un véritable problème de santé publique.

Les personnes souffrant des troubles de l'humeur éprouvent des émotions négatives plus longtemps et plus intensément que la majorité des gens.

4.2. Comment s'orienter au comptoir ?

La dépression est considérée par un grand nombre de patients comme un « échec de la volonté » ou comme une « fausse maladie » ce qui freine le dépistage et la prise en charge. En tant que professionnel de santé de proximité, nous, les pharmaciens, jouons un rôle extrêmement important dans le repérage, l'orientation et l'accompagnement de nos patients.

Au comptoir on peut repérer certains signes et symptômes comme des malaises physiques et psychologiques plus ou moins intenses ; une fatigue et manque d'énergie ; des troubles du sommeil ; des problèmes d'hygiène corporelle ; une humeur dépressive ou une détresse profonde ; des pensées suicidaires. Face à ses symptômes, il faut savoir reconnaître les limites des conseils et orienter vers un spécialiste.

4.3. Prise en charge du patient

Les insomnies font partie des symptômes les plus fréquents des troubles de l'humeur. Le corps humain a besoin du sommeil pour se récupérer et se charger en énergie. De même qu'un sommeil de mauvaise qualité engendre des perturbations notamment l'apparition de ces troubles. Les troubles de l'humeur vont de pair avec les insomnies.

Pour la prise en charge du patient atteint des troubles de l'humeur, on conseille les mêmes règles d'hygiène du sommeil et on priorise les mêmes aliments.

4.4. Le conseil en phytothérapie et en complément alimentaire

Les insomnies, les troubles anxieux et les troubles de l'humeur sont entièrement liés. Les mêmes techniques sont envisagées pour la prise en charge des troubles de l'humeur : les techniques de relaxation, les séances de psychothérapie, la méditation, l'activité physique entre autres.

En fonction de la sévérité de ces troubles, la micronutrition et la phytothérapie peuvent être utilisées en complément ou en alternative aux traitements allopathiques.

Dans le cadre de cette thèse nous sommes intéressés à certaines plantes comme :

- Le millepertuis qui est un inhibiteur non spécifique de la recapture de la noradrénaline, de la dopamine et la sérotonine ce que lui confère une activité antidépressive. Il est

traditionnellement utilisé pour soulager les symptômes liés à des troubles dépressifs mineurs ;

- Le griffonia, ses graines sont riches en 5-HTP, un précurseur de la sérotonine, elle-même précurseur de la mélatonine ;
- Le safran, ses principes actifs confèrent à la plante des propriétés neuroprotectrices et antidépressives qui semblent résulter d'un effet antagoniste sur les récepteurs NMDA provoquant une inhibition de la transmission glutamatergique ;
- La ballote noire ou encore la rhodiola.

Le mélange de plantes pour tisane qu'on vous propose est la tisane « bon moral ». Il s'agit d'une association de cinq drogues actives : la ballote noire ; le houblon ; la passiflore ; l'aubépine et la valériane. La mélisse, en plus de ces vertus va vous apporter plus de fraîcheur et douceur. En mélangeant ces plantes, la tisane « bon moral » va vous accompagner au long de la journée, elle va diminuer les petites tensions, les angoisses afin de vous augmenter le moral.

Exemples de compléments alimentaires disponibles dans nos officines



Figure 160 : Détente & Equilibre du Système Nerveux et Seroxyl du Laboratoire Arkopharma



Figure 161 : Tryptocalm du Laboratoire Dissolvurol



Figure 162 : Neurobiane du Laboratoire PiLeJe

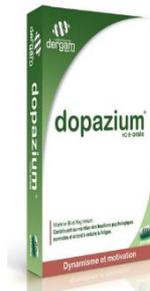
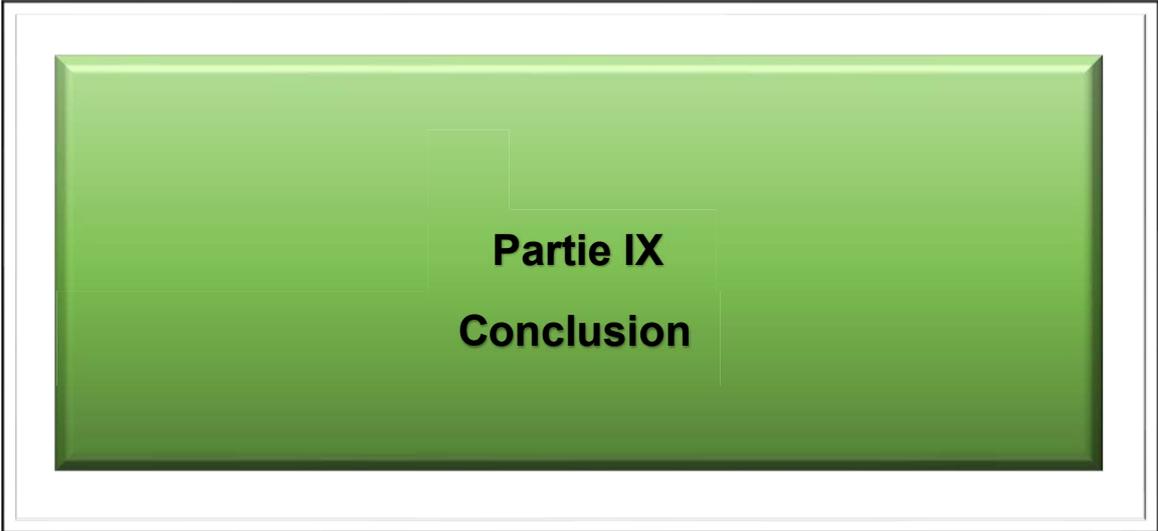


Figure 163 : Dopazium

du laboratoire Dergan



Figure 164 : Phytostandard de Rhodiola et safran du Laboratoire Phytoprevent



Partie IX
Conclusion

IX. Conclusion

Une enquête réalisée en 2015 par l'INSV montre que le temps que les français passent à dormir est de 7h05 la semaine et 8h10 en week-end. D'après cette étude l'insuffisance de sommeil s'est bien installée en France : un quart des français souffrent d'un manque de sommeil et un tiers déclarent avoir des troubles de sommeil. 73% des personnes affirment se réveiller au moins une fois par nuit 30 minutes et 25% avouent une somnolence diurne. Ce constat a également été observé chez les jeunes, car environ 5 à 10% des jeunes adultes dorment moins de 6 heures et quasiment 15% dorment plus de 9 heures. La même étude a été réalisée en 2017 et montre une différence minime. La durée du sommeil des français est approximativement de 7h07 en semaine et 8h04 le week-end.

[7]

L'INSV rappelle qu'en espace de cinquante ans, le temps de sommeil a diminué d'une heure trente par nuit.

Il faut savoir que la durée du sommeil varie en fonctions des personnes, de leur mode de vie, de leurs habitudes, de leur besoin, de ce fait le rythme va être propre à chaque personne. On différencie les petits dormeurs avec une durée du sommeil inférieure à 6 heures des grands dormeurs supérieur 9 heures ; des personnes du soir et du matin, sans oublier que la durée du sommeil diminue avec l'âge.

Cependant le sommeil régule de nombreux processus neurologiques et métaboliques que nous avons vu tout au long de cette thèse : la souplesse cérébrale, l'assimilation cognitive et émotionnelle, la fonction restauratrice ; il favorise la croissance, permet la préservation de l'énergie, permet le refroidissement du cerveau, la conversion du glycogène en ATP, etc. Le sommeil est au cœur de notre santé psychologique et mentale mais aussi des nombreuses pathologies telles que les troubles anxieux et les troubles de l'humeur.

Les troubles du sommeil regroupent les insomnies, les hypersomnies et les parasomnies. Nous nous sommes intéressés aux insomnies.

L'insomnie est le trouble du sommeil le plus fréquent. Elle touche 15 à 20% de la population française, dont 50% sont touchés par une forme sévère. Au total, ce sont 10 millions de personnes touchées. [342]

Il s'agit d'un véritable problème de santé publique qui se manifeste principalement sur trois formes : des difficultés d'endormissement, des éveils nocturnes et/ou un réveil trop précoce, avec une sensation d'un sommeil non réparateur.

Les principales causes d'apparitions des insomnies sont l'âge (modification neurochimique et neurophysiologique), le genre, l'environnement, les causes infectieuses, les causes iatrogènes, certaines pathologies comme les troubles anxieux, les troubles de l'humeur entre autres.

L'insomnie est à l'origine des séquelles pouvant toucher différents domaines aussi bien social, intellectuel, physique, psychique. Au quotidien, elle s'exprime par des troubles de la vigilance, de concentration ou de mémoire, une fatigue psychique et physique, une diminution de la motivation, de la nervosité, irritabilité, excitabilité, énervement, des

perturbations de l'humeur, des accidents (route, travail), des difficultés relationnelles et professionnelles. Ce tableau nous permet de dire qu'elle participe à la dégradation de la qualité de vie de l'insomniaque.

Les plus fréquents des troubles psychiatriques sont les troubles anxieux. Depuis le XIX^{ème} siècle, ils sont reconnus comme des problèmes majeurs de santé publique. On estime que dans la population totale, 21% des personnes âgées de 18 à 65 ans révèlent un trouble anxieux à un instant donné ou un autre de leur vie. Il s'agit d'une prévalence sur une vie entière et si on prend la prévalence sur un an, sur cette même tranche d'âge, 15% révèlent un trouble anxieux au cours de l'année. En France, dans la population générale, la prévalence sur un an pour les troubles anxieux dans sa globalité est de 10,3% et sur une vie entière est de 27,1% [18]

Les principaux acteurs de déclenchement de ces troubles sont le dérèglement chimique, la vulnérabilité génétique, le mode de vie, les événements de vie négatifs, les contextes socioprofessionnels, familiaux.

L'anxiété liée au stress est en permanente croissance. Cette augmentation peut s'expliquer par l'organisation actuelle de notre société qui engendre énormément de stress et perturbe le bien-être et l'équilibre psychologique.

Ces troubles vont sérieusement affectés la qualité de vie des patients avec une diminution des loisirs, des occupations ; une perturbation dans la vie familiale et relationnelle ; des troubles du sommeil et sans omettre qu'il existe une comorbidité non négligeable avec les troubles de l'humeur.

Gérée par une émotion, l'humeur est un état d'esprit qui peut se traduire par une tristesse, une colère ou de la joie. Il s'agit des troubles émotionnels dont la principale caractéristique est la perturbation de l'humeur.

La personne atteinte d'un trouble de l'humeur va éprouver des émotions négatives plus longtemps et plus intensément que la majorité des gens.

Des signes et symptômes physiques tels que le manque d'énergie, la fatigue, les perturbations du sommeil, la négligence de l'hygiène corporelle, une augmentation ou diminution de l'appétit pouvant être à l'origine d'un gain ou d'une perte de poids et des symptômes psychologiques comme les idées suicidaires, une humeur dépressive ou un chagrin intense, font partie des gênes que peuvent éprouver la personne atteinte d'un trouble de l'humeur.

Ces maladies n'ont pas de cause unique. Elles sont multifactorielles et les différents traitements vont essayer de recréer l'équilibre chimique afin que le patient puisse retrouver sa sérénité.

J'ai essayé de démontrer tout au long de cette thèse que les insomnies, les troubles anxieux et les troubles du sommeil sont liés. Et ce lien est complexe.

Les insomnies font partie des symptômes les plus courants des troubles de l'humeur. Effectivement le corps humain a besoin du sommeil, phase physiologique qui permet de se récupérer et de se charger en énergie. De ce fait, un sommeil de mauvaise qualité, non réparateur engendre des perturbations notamment l'apparition des troubles anxieux et des

troubles de l'humeur. De même, les troubles de l'humeur peuvent engendrer des perturbations du sommeil.

Les insomnies, les troubles anxieux et les troubles de l'humeur sont connectés.

Malgré l'impact de ces troubles, la prise en charge pharmacologique reste médiocre. Par exemple 95% des somnifères sont prescrits par les généralistes pour des insomnies occasionnelles.

Afin de diminuer leur consommation les autorités de santé ont limité leurs prescriptions à 28 jours. La plupart des insomniaques ont des insomnies chroniques. Les personnes souffrant des troubles simples ne devraient pas se voir prescrire de somnifères.

Dans certains cas la prise des médicaments s'avère nécessaire, mais si les nutriments et les plantes pouvaient nous aider à consommer un minimum de médicaments ?..... Et si on faisait confiance aux pouvoirs de la nature ?...

Plusieurs études ont établi le lien entre les perturbations biochimiques provoquées par des carences nutritionnelles, les insomnies, les troubles anxieux, les troubles de l'humeur.

Nous avons vu les principaux apports nutritionnels à privilégier comme le tryptophane, précurseur de la sérotonine ; la mélatonine, hormone centrale de la régulation des rythmes chronobiologiques, synthétiser la nuit à partir de la sérotonine ; la L-5- Hydroxytryptophane, un intermédiaire de la synthèse du tryptophane ; la L-Théanine, doté des propriétés relaxantes ; le GABA, le principal neurotransmetteur inhibiteur du SNC ; la SAME qui pourrait être utilisée comme un antidépresseur. On a vu également l'importance des vitamines du groupe B (B3, B6, B9, B12). Ce sont des vitamines que jouent un rôle essentiel dans la synthèse des neurotransmetteurs, indispensables pour notre santé mentale. Des carences en telles vitamines ont été mises en évidence chez les personnes atteintes d'insomnie, de troubles anxieux et de troubles de l'humeur. D'autres vitamines comme la vitamine C et la D ainsi que les minéraux tels que le magnésium, le lithium, le fer, le zinc, le sélénium participent au bon fonctionnement de notre SNC. Des études ont montré que les omega-3 ont un effet bénéfique dans le traitement de la dépression ainsi que notre microbiote qui participe à la régulation de l'axe du stress, de l'anxiété et des émotions.

La phytothérapie moderne se développe de plus en plus et on voit à l'officine que les patients sont davantage en quête de produits de santé à base de plantes.

Elle présente un grand intérêt dans le traitement des états neurotoniques, dans les troubles mineurs du sommeil et dans les états dépressifs mineurs. En effet, elle ne présente pas les effets indésirables et le risque de dépendance des médicaments allopathiques. Elle peut être utilisée aussi en complément du traitement allopathique. Nous avons vu les différentes plantes d'intérêt qui vont diminuer la nervosité, favoriser le sommeil et augmenter le moral.

Il existe des compléments alimentaires à base de vitamines et minéraux, de plantes et d'autres substances employées dans des divers secteurs comme la lutte contre les insomnies, les troubles anxieux, les troubles de l'humeur.

La réglementation des compléments alimentaires a remis en cause la législation des plantes médicinales puisque certaines plantes inscrites à la Pharmacopée française et non libérées sont utilisées dans les compléments alimentaires.

L'arrêté du 24 juin 2014, entré en vigueur le 1^{er} janvier 2015 a établi une liste des plantes autorisées dans les compléments alimentaires afin de garantir la qualité des préparations de plantes grâce à l'évaluation de la sécurité sur la totalité des étapes de fabrication, de production et de stockage.

Le marché des compléments alimentaires est en progression depuis une quinzaine d'année. 51% des achats des compléments alimentaires se font en pharmacie, pour un chiffre d'affaire de 914 millions d'euros en 2017. Ce n'est pas étonnant vu que le pharmacien détient le monopole de la vente des médicaments, il est le mieux placé pour dispenser les produits liés à la santé. La crédibilité est renforcée par le conseil apporté aux consommateurs lors de la dispensation. Cela fait partie de métier de pharmacien.

La délivrance des plantes médicinales fait partie des plus anciennes réalités du pharmacien. Et, depuis le 1^{er} août 2013, le pharmacien a le droit de faire des mélanges pour tisanes en préparation officinale.

C'est dans ce cadre que nous proposons des tisanes de plantes mélangées représentant de véritables concentrés d'efficacité et un moyen très accessible d'en profiter des vertus de la phytothérapie.

Toutes nos recettes de tisanes respectent les normes de la pharmacopée française afin d'assurer de l'efficacité mais aussi du plaisir.

Ce sont des mélanges de plantes ayant des vertus apaisantes, relaxantes et tranquillisantes afin de s'offrir des moments de détente, de sérénité de relaxation et du plaisir, notamment lorsqu'on mélange la verveine avec l'oranger amer que vous apportera une sensation de douceur légèrement fraîche.

Cette tendance du public à un retour au « naturel » oblige à faire preuve de la plus grande attention des pharmaciens, car dans l'esprit des patients « ce qui est naturel » est considéré comme « sans danger ». Il est nécessaire de rappeler que le « naturel » n'est pas forcément sans danger pour la santé. En tant que professionnels de santé, nous devons utiliser nos connaissances afin de délivrer tout traitement dans le respect des règles de sécurité et de qualité.

FIN

X. Index des tableaux et des illustrations

- Tableau 1 : Classification de l'insomnie en fonction de sa sévérité [2]
- Figure 1 : Prévalence de l'insomnie en fonction des comorbidités [6]
- Figure 2 : Prévalence de L'insomnie en fonction des pays [6]
- Figure 3 : Heures de sommeil des Français en 2017 [8]
- Figure 4 : Exemple d'un hypnogramme d'une nuit de sommeil normale chez un adulte [9]
- Figure 5 : Les systèmes de contrôle du sommeil et de l'état de veille [9]
- Figure 6 : L'électroencéphalogramme de l'éveil avec les yeux ouverts [4]
- Figure 7 : L'électroencéphalogramme de l'éveil avec les yeux fermés [4]
- Figure 8 : L'électroencéphalogramme du stade 1 [4]
- Figure 9 : L'électroencéphalogramme du stade 2 [4]
- Figure 10 : L'électroencéphalogramme du sommeil profond [4]
- Figure 11 : Le taux d'insomnie chez les hommes et les femmes australiens [10]
- Figure 12 : Le sommeil en fonction de la température de la chambre [8]
- Figure 13 : L'enregistrement du sommeil par la polysomnographie [11]
- Figure 14 : Exemple d'une polygraphie [11]
- Figure 15 : Exemple d'un agenda du sommeil [12]
- Figure 16 : Exemple d'un bracelet d'actimétrie [13]
- Figure 17 : Le rythme du sommeil par l'actimétrie [13]
- Figure 18 : L'évolution des niveaux des consommations des hypnotiques [24]
- Figure 19 : Les structures cérébrales indiquées dans les réactions émotionnelles [20]
- Figure 20 : Le niveau de consommation des BZD dans huit pays européens, en DDJ/1000 hab/J entre 2012 et 2015 [24]
- Figure 21 : Consommation de BZD anxiolytiques de 2000 à 2015, en DDJ/1000 hab/J [24]
- Figure 22 : Consommation des antidépresseurs, 2000 et 2013 (où l'année la plus proche) [34]
- Figure 23 : L'hypnogramme sommeil chez le sujet sain vs sujet déprimé [38]
- Figure 24 : Agenda du sommeil de Mme D, 43 ans [40]
- Figure 25 : Agenda du sommeil de Mlle S, 47 ans avec des rituels de lavage des dents jusqu'à 3 voire 4h00 [40]
- Figure 26 : Niveau de cortisol capillaire en fonction du temps (mois) de début de stage médical [41]
- Figure 27 : Trajectoire des symptômes dépressifs (log transformé) en réponse au stage médical en fonction du temps (mois) du début du stage [41]
- Figure 28 : Formule chimique du tryptophane [44]
- Figure 29 : Schéma général du transport et du métabolisme du tryptophane dans le SNC [46]
- Figure 30 : Biosynthèse de la sérotonine [47]
- Figure 31 : Agir sur les neurotransmetteurs pour la chrono alimentation [47]
- Figure 32 : Source alimentaire du tryptophane [47]
- Figure 33 : Laboratoire Granios : L- Tryptophane [52]
- Figure 34 : Laboratoire Dissolvurol : Tryptocalm [53]
- Figure 35 : Laboratoire Vitall'+ : L-Tryptophane [54]
- Figure 36 : Formule chimique de la mélatonine [55]
- Figure 37 : La connexion inhibitrice et les connexions excitatrices du NSC à la glande pinéale [56]
- Figure 38 : Synthèse de la mélatonine [56]
- Figure 39 : Synthèse à partir de la sérotonine [47]

- Figure 40 : Pic de la Mélatonine [47]
- Figure 41 : Circadin® 2 mg [61]
- Figure 42 : Laboratoire Solgar : Mélatonine, Super Mélatonine et Mélatonine liquide [71]
- Figure 43 : Laboratoire Arkopharma : Arkorelax Mélatonine 1 mg [72]
- Figure 44 : Laboratoire Granios : Mélatonine et Somdor [73] [74]
- Figure 45 : Laboratoire Valdispert : Mélatonine 1 mg, 1,9 mg [75] [76]
- Figure 46 : L-5-Hydroxytryptophane [77]
- Figure 47 : Le thé Vert [78]
- Figure 48 : La structure chimique de la L-théanine [78]
- Figure 49 : Une tasse de thé
- Figure 50 : Laboratoire Solgar : L-théanine [80]
- Figure 51 : Laboratoire Natural Factors : L-théanine [81]
- Figure 52 : La structure chimique du GABA [82]
- Figure 53 : La synthèse du GABA [82]
- Figure 54 : Laboratoire Solgar : GABA [91]
- Figure 55 : Laboratoire Vitall'+ : GABA [92]
- Figure 56 : La structure chimique de la SAME [93]
- Figure 57 : Les réactions enzymatiques de la SAME [96]
- Figure 58 : Laboratoire Vitall'+ : SAME [100]
- Figure 59 : Laboratoire Effiplex : Sameplex [101]
- Figure 60 : Sources alimentaires de la vitamine B3 [47]
- Figure 61 : Laboratoire Nutrixeal : Vitamine B3 (Niacinamide) [104]
- Figure 62 : Laboratoire Vitamintrend : Vitamine B3-500 mg [105]
- Figure 63 : Source alimentaire de la vitamine B6 [47]
- Figure 64 : Laboratoire Vitall'+ : Vitamine B6 [108]
- Figure 65 : Laboratoire D. Plantes : Vitamine B6 [109]
- Figure 66 : Laboratoire C.C.D. : Acide folique®, 0,4 et 5 mg [112]
- Figure 67 : Laboratoire EFFIK : Fertifol® [113]
- Figure 68 : Laboratoire Solgar : Vitamine B9 [114]
- Figure 69 : Figure : Bilan des références nutritionnelles (µg/jour) pour la Vitamine B12 [103]
- Figure 70 : Sources alimentaires de la vitamine B12 et conseil pratique [115]
- Figure 71 : Laboratoire Metagenics : Vitamine B12-1000 µg [117]
- Figure 72 : Laboratoire Solgar : Methylcobalamine, cyanocobalamine et vitamine b12 liquide [118]
- Figure 73 : Les trois phases du "syndrome général d'adaptation" au stress [125]
- Figure 74 : Le magnésium et la vulnérabilité au stress [47]
- Figure 75 : Recommandations des apports en magnésium [129]
- Figure 76 : Les médicaments responsables d'une hypomagnésémie [132] [133]
- Figure 77 : Les médicaments dont l'absorption peut être modifiée en cas d'une prise simultanée de magnésium [132] [133]
- Figure 78 : Teneur en magnésium de certains aliments [134]
- Figure 79 : Sources de magnésium [119]
- Figure 80 : Composition en magnésium des eaux [134]
- Figure 81 : Laboratoire Cooper : Magnésium marin [137]
- Figure 82 : Les sources alimentaires du lithium [146]
- Figure 83 : Laboratoire Granions : Lithium® [147]
- Figure 84 : Laboratoire Labcatal : Oligosol Lithium® [148]
- Figure 85 : Source alimentaire du fer [150]

- Figure 86 : Laboratoire Granions : Fer [151]
- Figure 87 : Laboratoire Solgar : Gentle Iron Fer doux [152]
- Figure 88 : Sources alimentaires de la vitamine D [167]
- Figure 89 : Laboratoire Arkopharma : Arkorelax sommeil fort 8H, Arkorelax stress control et Seroxyl [168]
- Figure 90 : Laboratoire Nutergia : Ergymag et Ergystress sommeil [169]
- Figure 91 : Laboratoire Synergia : D-stress [170]
- Figure 92 : Les différentes formes galéniques d'après « le totum en phytothérapie » [192]
- Figure 93: Passiflore, *Passiflora incarnata*, Passifloraceae [194]
- Figure 94 : Laboratoire Pileje : Phytostandard Passiflore [198]
- Figure 95 : Passiflore en vrac [199]
- Figure 96: Valériane, *Valeriana officinalis*, Caprifoliaceae [194]
- Figure 97 : Laboratoire Pileje : Phytostandard Valériane [204]
- Figure 98 : Les racines de Valériane en vrac [205]
- Figure 99 : Aubépine, *Crataegus* sp., Rosacées [206]
- Figure 100 : Les sommités fleuries de l'aubépine en vrac [210]
- Figure 101 : Laboratoire Pileje : Phytostandard Aubépine [211]
- Figure 102: Eschscholtzia, *Eschscholtzia californica*, Papaveraceae [212]
- Figure 103 : Laboratoire Arkopharma : Eschscholtzia [216]
- Figure 104 : Eschscholtzia, partie aérienne en vrac [217]
- Figure 105 : Houblon, *Humulus lupulus*, Cannabacées [218]
- Figure 106 : Laboratoire Naturactive : Houblon [221]
- Figure 107 : Houblon, cône en vrac [222]
- Figure 108 : Coquelicot, *Papaver rhoeas*, Papaveraceae [223]
- Figure 109 : Laboratoire Arkopharma : Coquelicot [229]
- Figure 110 : Coquelicot, pétales en vrac [230]
- Figure 111 : Mélisse, *Melissa officinalis*, Lamiaceae [231]
- Figure 112 : Laboratoire Pileje : Phytostandard Mélisse [236]
- Figure 113 : Mélisse, feuilles en vrac [237]
- Figure 114 : Tilleul, *Tilia cordata* ou *Tilia platiphyllos*, Malvaceae [238]
- Figure 115 : Tilleul, feuilles en vrac [243]
- Figure 116 : Aspérule odorante, *Galium odoratum*, Rubiaceae [244]
- Figure 117 : Laboratoire Dietant : Aspérule odorante (teinture mère) [247]
- Figure 118 : Aspérule, parties aériennes en vrac*[248]
- Figure 119: Lavande, *Lavandula angustifolia*, Lamiaceae [249]
- Figure 120 : Laboratoire : Nat & Form Original : Lavande [252]
- Figure 121: Lavande en vrac
- Figure 122: Oranger amer = Bigaradier, *Citrus aurantium*, Rutacea [253]
- Figure 123 : Laboratoire : Anca Biologicals : Anda Orange Amère [255]
- Figure 124 : Oranger amer, feuilles en vrac [256]
- Figure 125 : Verveine odorante, *Lippia citriodora*, Verbenaceae [257]
- Figure 126 : Herboristerie Larmignat : Verveine OD [259]
- Figure 127 : Verveine odorante, feuilles en vrac [260]
- Figure 128 : Millepertuis, *Hypericum perforatum*, Hypericaceae [261]
- Figure 129 : Laboratoire Super Diet : Millepertuis [266]
- Figure 130 : Millepertuis, sommités en vrac [267]
- Figure 131: Griffonia, *Griffonia simplicifolia*, Fabaceae [268]
- Figure 132 : Laboratoire Arkopharma : Griffonia [270]

- Figure 133 : Safran, *Crocus sativus*, Iridaceae [271]
- Figure 137 : Laboratoire Vitall'+ : Safran [278]
- Figure 133: Ballote noire, *Ballota nigra*, Lamiaceae [279]
- Figure 134 : Laboratoire Cailleau : Marrube noir [282]
- Figure 135 : Ballote noir, partie aérienne en vrac [283]
- Figure 138 : Ashwagandha, *Withania somnifera*, Solanaceae [284]
- Figure 139 : Laboratoire Vitall'+ : Ashwagandha [289]
- Figure 140 : Ashwagandha, racines en vrac*[290]
- Figure 141: Rhodiola, *Rhodiola rosea*, Crassulaceae [291]
- Figure 142 : Laboratoire Super Diet : rhodiola [296]
- Figure 143 : Rhodiola, racines en vrac [297]
- Figure 144 : Laboratoire Pileje : Phytostandard d'Aubépine et Passiflore et de Rhodiola et Safran [298]
- Figure 145 : Laboratoire Urgo : Phytostress [299]
- Figure 146 : Laboratoire Valdispert : Valdispert phyto stress [300]
- Figure 147 : Laboratoire Bayer : Euphytose [301]
- Figure 148 : Répartition des achats par circuit de distribution [325]
- Figure 149 : Répartition des ventes en pharmacie [325]
- Figure 150 : Laboratoire Santé Verte : Somniphyt nuit calme, Somniphyt 30' melatonine et Somniphyt 30'melatonine spray buccal [331]
- Figure 151 : Laboratoire Arkopharma : Arkorelax sommeil fort 8H et Sommeil de Qualité [332]
- Figure 152 : Laboratoire Bayer : Euphytose nuit
- Figure 153 : Laboratoire NMC Lab' : Sommeil flash [334]
- Figure 154 : Laboratoire Nutergia : Ergycalm* et Ergystress sommeil [335]
- Figure 155 : Laboratoire Sanofi : Novanuit [336]
- Figure 156 : Laboratoire Synergie : D-Stress, D-Stress booster , Anxiozen et SIPF Passiflore [337]
- Figure 157 : Laboratoire Arkopharma : Arkorelax stress control et Arkocéan [332]
- Figure 158 : Laboratoire Nutergia : Ergystress Activ et Ergystress Seren [335]
- Figure 159 : Laboratoire NMC Lab' : Epuisement et No Stress Flash [334]
- Figure 160 : Laboratoire Arkopharma : Détente & Equilibre du Système Nerveux [332]
- Figure 161 : Laboratoire Dissolvurol : Tryptocalm [338]
- Figure 162 : Laboratoire Pileje : Neurobiane [339]
- Figure 163 : Laboratoire : Dergan : Dopazium [340]
- Figure 164 : Laboratoire Phytoprevent : Phytostandard de Rhodiola et safran [341]

XI. Bibliographie

1. Cazenave Michel, *Bienfaits et troubles du sommeil : comprendre pour mieux prendre en charge*, Vanderheyden et Noel, 2016.
2. SFTG-HAS, Recommandations pour la pratique clinique : *Prise en charge du patient adulte se plaignait d'insomnie en médecine générale*, 2006.
3. Norm, Myriam-Zaa, et in. Les différents types d'insomnie . *Fondation Sommeil - Troubles du sommeil* . Disponible sur : <https://fondationsommeil.com/les-differents-types-dinsomnie/>
4. Neuman E et Pradel-Neuman, *Mes nuits sans sommeil : tout comprendre sur l'insomnie*, Robert et Atlani, Paris, France: ERA, Éditions Robert Atlani, 2016.
5. Fondation sommeil. Disponible sur : <https://fondationsommeil.com>
6. Bhattacharya, D, Manas Sen, et J C Suri. Epidemiology of insomnia: A review of the Global and Indian scenario . *Indian Journal of Sleep Medicine* 83 (1 janvier 2013): 100-110.
7. Xavier. Chiffres et statistiques des troubles du sommeil et de l'insomnie en France . *Sommeil* . Disponible sur : <https://www.sommeil.org/comprendre-le-sommeil/chiffres-et-statistiques-des-troubles-du-sommeil-en-france/>
8. INSV Institut National du Sommeil et de la Vigilance | Institut National du Sommeil et de la Vigilance . Disponible sur : <http://www.institut-sommeil-vigilance.org/la-journee-du-sommeil-2>
9. Université de médecine d'Aix Marseille : La physiologie du sommeil. Disponible sur : https://medecine.univamu.fr/sites/medecine.univamu.fr/files/diplome/2_2_gavaret_sommeil_texte.pdf
10. Sleeping uneasy: insomnia more likely to affect women - Roy Morgan Research . Sptembre 2015 Australie. Disponible sur: <http://www.roymorgan.com/findings/6438-insomnia-more-likely-to-affect-women-201509062254>.
11. Clinique de Bonneveine.
Disponible sur : <http://cliniquebonneveine.com/la-clinique/polysomnographie/>
12. Les examens du sommeil . Réseau Morphée. Disponible sur : <https://reseau-morphee.fr/le-sommeil-et-ses-troubles-informations/comment-explorer-le-sommeil>
13. Actigraphie et Actimétrie | France | Vivago . VIVAGO - Appel Infirmiere | France | Vivago. Disponible sur : <https://www.vivago.fr/actigraphie>
14. ANSM. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Zolpidem-Edluar-R-Stilnox-R-et-generiques-nouvelles-conditions-de-prescription-et-delivrance-Lettre-aux-professionnels-de-sante>
15. ANSM. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Etat-des-lieux-de-la-consommation-des-benzodiazepines-Point-d-Information>
16. Dominique Servant, *Gestion du stress et de l'anxiété*, 3^{ème} édition, Elsevier Masson , 2012
17. Rangaraj J, Pélissolo A, *Annales médico-psychologiques : Identifications des Troubles anxieux. Revue Psychiatrique*, volume 161, numéro 3, pages 250-254, Avril 2003.
18. Anxiete.Fr : Le Site de Référence de l'anxiété . Disponible sur : <https://www.anxiete.fr/>.
19. Raphael Trouillet et al, *L'anxiété : cliniques, modèles et prise en charge*, Dunod, Paris 2012
20. Bartolami S : *Physiopathologie de l'anxiété* , Faculté des sciences de l'Université de Montpellier II, 2014.
21. Suzy Soumaille Suzy, Bondolfi Guido, *L'anxiété et les troubles anxieux : j'ai envie de comprendre*. copyright by éditions, medecine et hygiène, 2015.
22. Katz, Par Cara, et Murray B Stein. *Les troubles anxieux dans le DSM-5 : Nouvelles règles sur le diagnostic et le traitement*, s. d., 6. Disponible sur : <http://www.humeuretanxieteconferences.ca/crus/144-010%20French.pdf>.
23. Vidal. Disponible sur : <https://eurekasante.vidal.fr/maladies/psychisme/anxiete.html?pb=medicaments>

24. ANSM. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/28274caaaf04713f0c280862555db0c8.pdf
25. Chatillon Olivier, *La dépression de la clinique au traitement*, Med'com, Paris 2010.
26. Benetti Maud, *Troubles de l'humeur*, CHU Dijon, Septembre 2014. Disponible sur : <http://www.ifsidijon.info/v2/wp-content/uploads/2014/11/troubles-de-lhumeur-2014.pdf>
27. INVS. Disponible sur : http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2017/10/2017_10_1.html
28. Les causes biologiques de la dépression : dérèglement de sérotonine, dopamine. Disponible sur : <https://www.futura-sciences.com/sante/dossiers/medecine-depression-deprime-burn-out-1356/page/9/>.
29. Gourevitch R, *Maladies Psychiatriques . Conduites Suicidaires*. Hôpital Saint-Anne, Paris Disponible sur : <http://www.conduites-suicidaires.com/facteurs-de-risque/maladies-psychiatriques/>.
30. Manuel MSD. Disponible sur : <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-psychiatriques/troubles-de-l-humeur/troubles-bipolaires>
31. Cogen, Peter. *Dépression : Questionnaire MDI (Major Depression Inventory)* .Disponible sur : <https://www.therapiebreve.be/plus/tests/depression-mdi>.
32. Corruble, E. « Les troubles de l'humeur selon le DSM-5 : quelles conséquences prévisibles ? » *European Psychiatry* 28, n° 8 (novembre 2013): 34. Disponible sur : <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2013.09.083>.
33. IMAO comme antidépresseurs . Disponible sur : <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/imao-comme-antidepresseurs>.
34. Panorama de la santé 2015: *les indicateurs de l'OCDE.*, 2016.
35. Palazzolo, Jérôme. *Insomnie et troubles psychiques* . cerveauetpsycho.fr. Disponible sur : <https://www.cerveauetpsycho.fr/sd/neurobiologie/dossier-insomnie-et-troubles-psychiques-1154.php>.
36. Dr Poirot Isabelle, *Les insomnies et comorbidités psychiatriques, DIU veille-sommeil*, CHRU Lille, Faculté de médecine de l'université de Lille, décembre 2007.
37. Réseau Morphée. Disponible sur : <http://morphee.over-blog.com/article-19925213.html>
38. Réseau Morphée. Disponible sur : <http://morphee.over-blog.com/article-1256216.html>
39. Fondation Sommeil. Disponible sur : https://fondationsommeil.com/wp-content/uploads/2014/02/Le_sommeil_nest_pas_reposant.pdf
40. Dr Poirot Isabelle, *Les troubles du sommeil : Du gestion du stress et de l'anxiété*, CHRU Lille, Faculté de médecine de l'université de Lille, Octobre 2017. Disponible sur : <http://www.soigner-le-stress.fr/wp-content/uploads/2010/08/Sommeil-et-anxiété-Dr-I-Poirot.pdf>
41. Université Lille 2. Disponible sur : <https://www.sciencedirect-com.doc-distant.univ-lille2.fr/science/article/pii/S0306453017314361?via%3Dihub>
42. La micronutrition en pratique, Psychologies.com . Disponible sur : <https://www.psychologies.com/Nutrition/Equilibre/Alimentation-equilibree/Interviews/La-micronutrition-en-pratique>.
43. Riché, Mr Denis. *Micronutrition, santé et performance: Comprendre ce qu'est vraiment la micronutrition*. De Boeck Supérieur, 2008.
44. Seve, Professeur Michel. *Les acides aminés : Structures* , s. d., 38.
45. ANSES. Disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2009sa0057.pdf>
46. Soichoit Marion, *Variabilité génétique du métabolisme du tryptophane et troubles du comportement sous alcool*, Thèse de Docteur de l'université Lille 2, décembre 2011. Disponible sur : <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00787884/document>
47. Chos Didier : *La fonction cerveau*. Disponible sur : <http://www.amiform.com/web/congres-de-micronutrition-2015/cerveau.pdf>
48. Le L-Tryptophane naturel et Sommeil , Elveapharma . Disponible sur : <https://www.elveapharma.com/nos-substances-naturelles/l-tryptophane-naturel/?v=11aedd0e4327>.

49. Fernstrom, J. D., et R. J. Wurtman. *Brain Serotonin Content: Physiological Dependence on Plasma Tryptophan Levels*. *Science (New York, N.Y.)* 173, n° 3992 (9 juillet 1971): 149-52.
50. Basu, Mitra, Yi Pan, et Jianxin Wang. *Bioinformatics Research and Applications: 10th International Symposium, ISBRA 2014, Zhangjiajie, China, June 28-30, 2014, Proceedings*. Springer, 2014.
51. ANSES. Disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2007sa0314.pdf>
52. Granios tryptophane. Disponible sur : <https://www.granions.fr/granions-l-tryptophane.html>*
53. Tryptocalm du Laboratoire Dissolvurol. Disponible sur : <http://www.dissolvurol.com/tryptocalm/>***
54. Tryptophane du Laboratoire Vital'+. Disponible sur : <http://www.vitalplus.com/produit/l-tryptophane>***
55. Formule chimique de la mélatonine. Disponible sur : <https://fr.wikipedia.org/wiki/Mélatonine> ***
56. Dardente, Hugues, et Nicolas Cermakian. *How many pieces to build a circadian clock?* Vol. 21, 2005. Disponible sur : <https://doi.org/10.1051/medsci/200521166>.
57. Mélatonine - Société Chimique de France ». Disponible sur : <http://www.societechimiquedefrance.fr/melatonine.html>.
58. Chos Didier : *La fonction cerveau*. Disponible sur : <http://www.amiform.com/web/congres-de-micronutrition-2015/cerveau.pdf>
59. Ambroise-Thomas Sophie, *La Mélatonine : rôle biologique, intérêt et limites de l'usage thérapeutique*, thèse, université Joseph Fourier, Grenoble I, juin 1998.
60. Etude Mélatonine - résultat. SFRMS. Disponible sur : <http://www.sfrms-sommeil.org/recherche/actualite-scientifique/etude-melatonine-resultat/>.
61. Image du médicament Circadin®. Disponible sur : <https://www.pharma-gdd.com/fr/circadin-2mg-30-comprimes>***
62. HAS. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-11/bat_web_fbum_circadin_cv_101109.pdf
63. Vidal. Disponible sur : https://www.vidal.fr/actualites/19687/circadin_melatonine_desormais_pris_en_charge_dans_le_cadre_d_une_rtu_en_pediatric/
64. HAS. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-09/annexe_recommandation_circadin_rtu.pdf
65. Vidal. Disponible sur : https://www.vidal.fr/actualites/22669/complements_alimentaires_de_melatonine_l_anses_met_en_garde_sur_de_possibles_risques_et_s_interroge/
66. ANSES. Disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/content/l'anses-recommande-a-certaines-populations-d-eviter-la-consommation-de-compléments>
67. ANSES. Disponible sur : <https://www.anses.fr/en/system/files/NUT2016SA0209.pdf>
68. ANSES. Disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/content/les-allégations>
69. Journal officiel de la commission européenne : RÈGLEMENT (UE) N o 432/2012 DE LA COMMISSION du 16 mai 2012. Disponible sur : <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2012:136:0001:0040:FR:PDF>
70. Allégations de santé relatives à la mélatonine. Disponible sur : <http://www.gras-asbl.be/spip.php?article398>.
71. Mélatonine du Laboratoire Solgar. Disponible sur : www.solgar.fr/produits/melatonine***
72. Mélatonine du Laboratoire Arkopharma. Disponible sur : <https://www.arkopharma.com/fr-FR/arkorelax-melatonine-1-mg>***
73. Mélatonine. Disponible sur : www.granions.fr***
74. Somdor du Laboratoire Granions. Disponible sur : www.granions.fr***
75. Mélatonine 1 mg du Laboratoire Valdispert. Disponible sur : <http://valdispert.fr/les-produits/la-melatonine/>***

76. Mélatonine 1,9 mg du Laboratoire Valdispert. . Disponible sur : <http://valdispert.fr/les-produits/la-melatonine/>***
77. Formule chimique du 5-HTRP. Disponible sur : [https://fr.wikipedia.org/wiki/Fichier:5-Hydroxy-L-Tryptophan_\(5-HTP\).svg](https://fr.wikipedia.org/wiki/Fichier:5-Hydroxy-L-Tryptophan_(5-HTP).svg)***
78. Sebih Fatiha, *La Théanine et ses dérivées : synthèse stéréosélective et évaluation biologique sur la synapse glutaminergique*. Thèse Docteur en chimie organique, Université Montpellier II, 2014. Disponible sur : <https://theses.univ-oran1.dz/document/11201448t.pdf>
79. Hiroyuki Yamamoto a, Kazuaki Iguchi a, Minoru Hoshino a, Lekh Raj Juneja c et al *Anti-stress effect of theanine on students during pharmacy practice Positive correlation among salivary α -amylase activity, trait anxiety and subjective stress*, *Trends FoodSci. Technol*, 1999, 10, 199-204
80. Figure. disponible sur : <https://www.chateaudeau.com/blog/la-theanine-le-composant-du-qui-destresse-et-qui-immunise>***
81. L-théanine du Laboratoire solgar. Disponible sur : <http://www.solgar.fr/produits/l-theanine/>***
82. L- théanine du Laboratoire Natural factors. Disponible sur : <https://laboiteagrains.com/products/l-theanine-125-mg-natural-factors>***
83. Formule chimique du GABA. Disponible sur : <http://www.societechimiquedefrance.fr/gaba-la-molecule-a-bien-faire.html>
84. GABA Food Sources . Health-e-Solutions, 26 septembre 2011. Disponible sur : <https://healthesolutions.com/gaba-food-sources/>.
85. LE CERVEAU À TOUS LES NIVEAUX. Disponible sur : http://lecerveau.mcgill.ca/flash/d/d_04/d_04_m/d_04_m_peu/d_04_m_peu.html.
86. Möhler, Hanns. *The GABA System in Anxiety and Depression and Its Therapeutic Potential* . *Neuropharmacology* 62, n° 1 (janvier 2012): 42-53. Disponible sur : <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.08.040>.
87. ANSES. Disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2007sa0231q.pdf>
88. Kakee, A., H. Takanaga, T. Terasaki, M. Naito, T. Tsuruo, et Y. Sugiyama. *Efflux of a Suppressive Neurotransmitter, GABA, across the Blood-Brain Barrier*. *Journal of Neurochemistry* 79, n° 1 (octobre 2001): 110-18.
89. Boonstra, Evert, Roy de Kleijn, Lorenza S. Colzato, Anneke Alkemade, Birte U. Forstmann, et Sander Nieuwenhuis. *Neurotransmitters as Food Supplements: The Effects of GABA on Brain and Behavior*. *Frontiers in Psychology* 6 (2015): 1520. Disponible sur : <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.01520>.
90. Barrett, E., R. P. Ross, P. W. O'Toole, G. F. Fitzgerald, et C. Stanton. *γ -Aminobutyric Acid Production by Culturable Bacteria from the Human Intestine*. *Journal of Applied Microbiology* 113, n° 2 (août 2012): 411-17. Disponible sur : <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2012.05344.x>.
91. GABA du Laboratoire Solgar. Disponible sur : <http://www.solgar.fr/produits/gaba/>***
92. GABA du Laboratoire Vital'+. Disponible sur : <http://www.vitalplus.com/produit/gaba-250mg>***
93. Formule chimique de la SAME. Disponible sur : <https://fr.wikipedia.org/wiki/S-Adénosylméthionine>*
94. Manual MSD. Disponible sur : <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/sujets-spéciaux/compléments-alimentaires/s-adénosyl-l-méthionine>
95. Heather A. Friedel, karen L. Goa, Paul Benfield: *S-Adenosyl-L-Methionine. A Review of its Pharmacological Properties and Therapeutic Potential in Liver Dysfunction and Affective Disorders in Relation to its Physiological Role in Cell Metabolism*. Septembre 1989. Disponible sur : <https://link.springer.com/article/10.2165/00003495-198938030-00004>
96. Raybaud, G., M. Lambert, C. Douillard, A. F. Dessein, S. Morell-Dubois, M. Guillou, S. Haulon, et P.-Y. Hatron. *Thrombose artérielle aiguë dans un contexte d'hyperhomocystéinémie : à propos d'un cas et revue de la littérature* .

- /data/revues/02488663/unassign/S0248866316305811/*, 14 novembre 2016. Disponible sur : <https://www.em-consulte.com/en/article/1094553>.
97. L'actualité des Ingrédients Fonctionnels & Santé. Disponible sur : <https://www.novastell.com/uploads/press/2089433709.pdf>
 98. Manuel MSD. Disponible sur : https://www.msmanuals.com/fr/professional/sujets-speciaux/complements-alimentaires/s-adenosyl-l-methionine#v25250176_fr
 99. « SAME ». *Micronutrition* (blog), 20 mars 2015. Disponible sur : <https://micronutrition.wordpress.com/2015/03/20/same/>.
 100. SAME du Laboratoire Vital'+. Disponible sur : <http://www.vitalplus.com/produit/sam-e>***
 101. Sameplex du Laboratoire Effiplex. Disponible sur : <https://www.labeffiplex.com/fr/produits-effiplex/53-sameplex.html>***
 102. Vidal. Disponible sur : <https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/vitamine-b3-pp-niacine.html>
 103. ANES. Disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2012SA0103Ra-2.pdf>
<https://www.anses.fr/en/system/files/NUT2016SA0209.pdf>
 104. Vitamine B3 (niacinamide): 54 mg / gélule végétale ». Disponible sur : <https://www.nutrixeal.fr/vitamine-b3-c2x14415255>***
 105. Vitamine B3 500mg - 180 gélules végétaliennes, hautement dosé, flacon avantageux pour 6 mois acheter en ligne | Vitamines & Vitaminoïdes ». Disponible sur : <https://www.vitamintrend.com/fr/substances-vitales/vitamines-vitaminodes/vitamine-b3-500mg-180-glules-vgtaliennes-hautement-dos-flacon-avantageux-pour-6-mois>***
 106. Vidal. Disponible sur : <https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/vitamine-b6-pyridoxine.html>
 107. La vitamine B6 permettrait de mieux se souvenir de ses rêves - Sciences et Avenir .Disponible sur : https://www.sciencesetavenir.fr/sante/la-vitamine-b6-permettrait-de-mieux-se-souvenir-de-ses-reves_123575***
 108. Vitamine B6 du Laboratoire Vital'+.
Disponible sur : <http://www.vitalplus.com/produit/vitamine-b6>***
 109. Vitamine B6 du Laboratoire D. Plantes.
Disponible sur : <https://www.dplantes.com/vitamine-b6-1-mg.html#conseil>***
 110. Vidal. Disponible sur : <https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/vitamine-b9-m-acide-folique.html>
 111. Institut Européen de Diététique et Micronutrition. Disponible sur : http://www.iedm.asso.fr/IMG/pdf/LS_32.pdf
 112. Acide folique® du Laboratoire C.C.D. Disponible sur : <http://www.laboratoire-ccd.fr/product/acide-folique/>***
 113. Fertifol® du Laboratoire EFFIK. Disponible sur : <https://effik.fr/nos-produits/preconception-grossesse-allaitement/>***
 114. Vitamine B9 du Laboratoire Solgar. Disponible sur : <http://www.solgar.fr/produits/vitamine-b9-acide-folique/>***
 115. La vitamine B12 , Dr. Schweikart . Disponible sur : <https://www.vitamine-b12.net/b12/>.
 116. Vidal. Disponible sur : <https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/vitamine-b12-cobalamine.html>
 117. Vitamine B12 du Laboratoire Metagenics. Disponible sur : <https://www.metagenics.eu/fr/19/consumer/332/332/modules/products.phtml?id=2430>***
 118. Vitamine B12 du Laboratoire Solgar. Disponible sur : <http://www.solgar.fr/?s=vitamine+12>***
 119. Le magnésium dans l'organisme et ses rôles - Laboratoire Nutergia . Disponible sur : <https://www.nutergia.com/fr/nutergia-votre-expert-conseil/dossiers-bien-etre/magnesium.php>.

120. Roth Jennifer : *Le magnésium, minéral incontournable ? Enquête auprès des patients de l'officine*. Thèse de Docteur en Pharmacie, université de Lorraine, Faculté de pharmacie 2017. Disponible sur : <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01931864/document>.
121. Blaine, Judith, Michel Chonchol, et Moshe Levi. Renal Control of Calcium, Phosphate, and Magnesium Homeostasis . *Clinical Journal of the American Society of Nephrology: CJASN* 10, n° 7 (7 juillet 2015): 1257-72. Disponible sur : <https://doi.org/10.2215/CJN.09750913>.
122. Seo JW, Park TJ. *Magnesium Metabolism. Electrolyte Blood Press.* déc 2008;6(2):86-95.
123. Médart J. *Manuel pratique de nutrition : l'alimentation préventive et curative*. Bruxelles: De Boeck; 2009. 293 p.
124. Tarleton EK, Littenberg B. *Magnesium Intake and Depression in Adults*. The Journal of the American Board of Family Medicine. 1 mars 2015;28(2):249-56.
125. Qu X, Jin F, Hao Y, Li H, Tang T, Wang H, et al. *Magnesium and the Risk of Cardiovascular Events: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies*. PLoS One;8(3). Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3592895/>
126. Abraham V, Schellack N. *The Benefits of Magnesium*. SA Pharmaceutical Journal. 23 mars 2016;83(2):21-4
127. Köseoglu E, Talaslioglu A, Gönül AS, Kula M. *The effects of magnesium prophylaxis in migraine without aura*. Magnesium Research. 1 juin 2008 ;21(2) :101.
128. Berthelot A. *Interrelations activité physique et magnésium*. Science & Sports. avr 2006 ;21(2) :90-2.
129. Médart J. *Manuel pratique de nutrition : l'alimentation préventive et curative*. Bruxelles : De Boeck ; 2009. 293.
130. Serefko A, Szopa A, Poleszak E. *Magnesium and depression*. Magnesium Research. 1 sept 2016;29(3):112-9
131. Magnesium: Uses, Side Effects, Interactions, Dosage, and Warning ».Disponible sur : <https://www.webmd.com/vitamins/ai/ingredientmono-998/magnesium>.
132. Blanchard A, Vargas-Poussou R. *Désordres de la magnésémie*. EMC - Néphrologie. janv 2006 ;1(1) :1-10.
133. Gröber U, Schmidt J, Kisters K. *Magnesium in Prevention and Therapy*. Nutrients. 23 sept 2015 ;7(9) :8199-226.
134. Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of Magnesium. Disponible sur:https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/safety/docs/scicom_scf_out105_en.pdf
135. Vidal. Disponible sur : <https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/magnesium.html>
136. Firoz M, Graber M. *Bioavailability of US commercial magnesium preparations*. ResearchGate. 1 janv 2002;14(4):257-62.
137. Magnésium du Laboratoire Cooper. Disponible sur : https://www.cooper.fr/mag2-marin-30-ampoules-buvables***
138. G.N. Schrauzer. *Lithium : occurrence, dietary intakes, nutritional essentiality*. J Am Coll Nutr. 2002; 21 (1): 14-21.
139. BC Mental Health & Addiction Services : Utilisation du lithium chez les enfants et les adolescents. Disponible sur : <https://keltymentalhealth.ca/sites/default/files/resource/lithiummedicationinformation-frenchfeb2013.pdf>
140. G.N. Schrauzer & al. Lithium in drinking water and the incidences of crimes, suicides, and arrests related to drug addictions. Biol Trace Elem Res. 1990; 25 (2): 105-13.
141. H. Ohgami & al. Lithium levels in drinking water and risk of suicide. Br J Psychiatry. 2009; 194 (5): 464-5.
142. Ministère des Solidarités et de la Santé : Base de données publique des médicaments. Disponible sur :

- base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66793609&typedoc=R
143. Ministère des Solidarités et de la Santé : Base de données publique des médicaments.
Disponible sur :
base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=63672890&typedoc=R
144. Ministère des Solidarités et de la Santé : Base de données publique des médicaments.
Disponible sur :
base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62217142&typedoc=N
145. C. Chassard-Bouchaud & al. Bioaccumulation du lithium par les organismes marins sur les zones côtières en Europe, en Amérique et en Asie. *Compte-rendu de l'Académie des sciences. Série III, Sciences de la vie.* 1984 ; 299 (18) : 719–24.
146. Figure : les sources alimentaires du lithium. Disponible sur :
www.doctissimo.fr/html/nutrition/vitamines_mineraux/lithium.htm#sources-alimentaires-de-lithium*
147. Granions Lithium du Laboratoire Granions. Disponible sur : https://www.granions.fr/granionsr-de-lithium.html***
148. Oligosol lithium du Laboratoire Labcatal. Disponible sur : https://www.labcatal.com/10-produits/oligotheapie/44-lithium-oligosol.html***
149. Poujois Aurélia : Système Nerveux Central et Surcharge en fer. Les colloques de l'institut Servier, Paris. Disponible sur :
https://institut-servier.com/sites/default/files/publications/Aurélia_Poujois%20FR-EN_0.pdf
150. Vidal. Disponible sur :
<https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/fer.html>
151. Granions fer du Laboratoire Granions. Disponible sur : granions.fr/granions-de-fer-30-ampoules.html***
152. Gentle iron fer doux du Laboratoire Solgar. Disponible sur : www.solgar.fr/produits/gentle-iron-fer-doux/***
153. Vidal. Disponible sur : <https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/omega-3-huiles-poissons.html>
154. INRA, Science & Impact : *Microbiote, la révolution intestinale : Le dialogue entre intestin et cerveau*, 2017. Disponible sur : [presse.inra.fr/Dossiers-de-presse/Microbiote-la-revolution-intestinale/Le-dialogue-entre-intestin-et-cerveau/\(key\)/5](http://presse.inra.fr/Dossiers-de-presse/Microbiote-la-revolution-intestinale/Le-dialogue-entre-intestin-et-cerveau/(key)/5)
155. Sciences avenir. Disponible sur : https://www.sciencesetavenir.fr/sante/cerveau-et-psy/le-microbiote-allie-de-notre-cerveau_105135
156. Règlement (CE) n) 432/2012 du Parlement européen et du Conseil du 16 mai concernant la liste des allégations de santé autorisées portant sur les denrées alimentaires, autres que celles faisant référence à la réduction du risque de maladie ainsi qu'au développement et à la santé infantile, JO de l'UE du 25 mai 2012.
157. Ganji, Vijay, et al. *Serum vitamin D concentrations are related to depression in young adult US population: The Third National Health and Nutrition Examination Survey*. *International archives of medicine*, 2010, 3. Jg., Nr. 1, S. 29.
158. Zhao, Guixiang, et al. *No associations between serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone and depression among US adults*. *British Journal of Nutrition*, 2010, 104. Jg., Nr. 11, S. 1696-170.
159. Anaglin, Rebecca ES, et al. *Vitamin D deficiency and depression in adults: systematic review and meta-analysis*. *The British journal of psychiatry*, 2013, 202. Jg., Nr. 2, S. 100-107.
160. Gloth 3rd, F. M., Waheed Alam, and Bruce Holis. *Vitamin D vs broad spectrum phototherapy in the treatment of seasonal affective disorder*. *The journal of nutrition, health & aging*, 1998, 3. Jg., Nr. 1, S. 5-7.
161. Lansdowne AT, Provost SC. *Vitamin D3 enhances mood in healthy subjects during winter*. *Psychopharmacology (Berl)*. 1998 Feb;135(4):319-23. PubMed PMID: 9539254.

162. Shipowick, Clarissa Drymon, Christopher B. Moore, Cynthia F. Corbett, et Ruth C. McGillis Bindler. *Vitamin D and depressive symptoms in women during the winter: a pilot study*. *Applied nursing research: ANR* 22, n° 3 (2009): 221-25. Disponible sur : <https://doi.org/10.1016/j.apnr.2007.08.001>.
163. Patrick, Rhonda P., et Bruce N. Ames. « Vitamin D Hormone Regulates Serotonin Synthesis. Part 1: Relevance for Autism ». *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 28, n° 6 (juin 2014): 2398-2413. Disponible sur : <https://doi.org/10.1096/fj.13-246546>.
164. McGrath, John J., et al. *Developmental vitamin D deficiency and risk of schizophrenia: a 10-year update*. *Schizophrenia bulletin*, 2010, S. sbq101.
165. Garcion, Emmanuel, et al. *New clues about vitamin D functions in the nervous system*. *TRENDS in Endocrinology & Metabolism*, 2002, 13. Jg., Nr. 3, S. 100-105.
166. Vidal. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/vitamine-d-calciferols.html>
167. Silaro Elodie : *Stress, déprime : et si on manquait de vitamine D*. Bio a la une, 2017.
168. Stress Control du Laboratoire Arkopharma. Disponible sur : https://www.arkopharma.com/fr-FR/arkorelax-stress-control***
169. Ergystress sommeil du Laboratoire Nutergia. Disponible sur : https://www.nutergia.com/complement-alimentaire/fr/produits-nutergia/vos-besoins/detente-relaxation-sommeil/nutergia-ergystress-sommeil_BQ.php***
170. Stress booster du Laboratoire Synergia. Disponible sur : https://www.synergiashop.com/fr/d-stress-booster-citrate-magnesium-70.htm***
171. JULIEN Pierre. L'histoire de la pharmacie commence au IIIe millénaire avant le Christ : Samuel-Norah KRAMER. L'Histoire commence à Sumer. *Revue d'histoire de la pharmacie*. 1958, vol. 46, n° 156, pp. 254-25.
172. KOEMOTH Pierre. Les plantes médicinales en Égypte pharaonique : du mythe à la Médecine. Février 2010. Disponible sur : http://culture.ulg.ac.be/jcms/prod_195168/fr/les-plantes-medicinales-en-egypte-pharaonique-du-mythe-a-la-medecine?part=2
173. Bézanger-Beauquesne L., Pinkas M., Torck M. Les plantes dans la thérapeutique moderne, 1ère édition, Ed. Maloine S.A. éditeur, 1975. Disponible sur : <https://www.abebooks.co.uk/9782224001919/plantes-therapeutique-moderne-FrenchEdition-2224001916/plp>
174. Encyclopædia Universalis. « THÉOPHRASTE (371/70-288/87) ». Disponible sur : <http://www.universalis.fr/encyclopedie/theophraste/>
175. Phytothérapie. Disponible sur : <https://fr.wikipedia.org/wiki/Phytothérapie>
176. BROSSOLLET Jacqueline. GALIEN CLAUDE (131 env.-env.201). Encyclopædia Universalis. Disponible sur : <http://www.universalis.fr/encyclopedie/claude-galien>
177. Encyclopédie universelle de la langue française. L'Herbularius ou le Jardin des Simples. Disponible sur: <http://www.encyclopedieuniverselle.net/abbaye%20-%20jardin%20des%20simples.html>
178. BROSSOLLET Jacqueline. CONSTANTIN L'AFRICAIN (1015-1087). Encyclopædia Universalis. Disponible sur: <http://www.universalis.fr/encyclopedie/constantin-l-africain/>
179. JAZI Radhi. ASLI FAROUK Omar. La pharmacopée d'Avicenne. In : *Revue d'histoire de la pharmacie*. 1998, 86e année, n° 317, pp. 8-28.
180. KASSEL Dominique. La pharmacie au grand siècle : image et rôle du pharmacien au travers de la littérature. De l'apothicaire au pharmacien. Disponible sur : <http://artetpatrimoinepharmaceutique.fr/Publications/p63/Lapharmacie-au-Grand-siecle-image-et-role-du-pharmacien-au-travers-de-la-litterature>

181. Kassel Dominique, Ordre national des pharmaciens. Des pharmaciens dans leur siècle, le XIXe. Disponible sur: <http://artetpatrimoinepharmaceutique.fr/Publications/p16/Des-pharmaciens-dans-leur-sieclele-XXe>
182. Pol D. Petite histoire naturelle des drogues psychotrope. Disponible sur: <http://www.didier-pol.net/8morph&h.htm>
183. Audrey. La Phytothérapie. Disponible sur : <http://www.gralon.net/articles/sante-et-beaute/medecine-douce/article-la-phytotherapie429.htm>
184. Catherine Monnier. *Les plantes médicinales : vertus et traditions*, Ed. Privat, 2002
185. CARILLON Alain. *Place de la Phytothérapie dans les systèmes de santé au XXIème siècle*. Séminaire International sur les Plantes Aromatiques et Médicinales. Djerba, Mars 2009.
186. CIEUR Christine, CARILLON Alain. La plante médicinale - notion de totum - implication en phytothérapie clinique intégrative. Société internationale de médecine endobiogénique et de physiologie intégrative. Disponible sur : <https://www.simepi.info/spip.php?article57>
187. Schempp CM, Schopf E, Simon JC. *Plant-induced toxic and allergic dermatitis (phyto dermatitis)*. Hautarzt, 2002 Feb; 53 (2): 93-7.
188. EDITION LAROUSSE. Photosensibilisation. Vélizy : Hachette Livre. Disponible sur : <http://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/photosensibilisation/> 15355
189. Bunchorntavakul C, Reddy K.R.: *herbal and dietary supplement hepatotoxicity. Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, Review article 2013, 37 : 3-17.
190. Haller CA, Benowitz NL. *Adverse cardiovascular and central nervous system events associated with dietary supplements containing ephedra alkaloids*. The New England Journal of Medicine, 2000 Dec 21; 343(25):1833-8.
191. Gagnon A.C, Groleau P, Korsia-meffre S, et al. *Le guide des plantes qui soignent*. Issyles-Moulineaux : Vidal, 2010. 465 p.
192. SALLE J-L. *Le totum en phytothérapie: approche de phyto-biothérapie*. Paris : Frison-Roche, 1991, 239p.
193. Jean Raynaud. *Prescription et conseil en AROMATHERAPIE*. Edition Technique et Documentation (2006).
194. Dr Ludovic Rondini : *Les 3 clés pour mieux prendre en charge les troubles du sommeil*. Disponible sur : <http://drludovicrondini.bebooda.fr/wp-content/uploads/sites/4/2017/12/Livret-Dr-Ludovic-RONDINI-sur-le-SOMMEIL-MYBEBOODA.pdf>
195. Fiche Technique de la passiflora. Disponible sur : <https://www.doc-developpement-durable.org>
196. Dictionnaire de l'Académie nationale de Pharmacie. Disponible sur : dictionnaire.acadpharm.org/w/Passiflore
197. European Medicines Agency: Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-passiflora-incarnata-l-herba_en.pdf
198. Phytostandard passiflore du Laboratoire PiLeJe***
199. Passiflore en vrac. Herboristerie Valmont****
200. La Valériane Officinale. Guide de production sous régie biologique, édition 2009. Disponible sur : www.guildedesherboristes.org/wp-content/uploads/guide_valerianeversion_finale2-1.pdf
201. Dictionnaire de l'Académie nationale de Pharmacie. Disponible sur : dictionnaire.acadpharm.org/w/Valeriane
202. Plantes de phytothérapie Valériane. Disponible sur : unt-ori2.crihan.fr/unspf/2014_Lyon_Dijoux_Phytotherapie/co/valeriane.html
203. European Medicines agency: Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-valeriana-officinalis-l-radix_en.pdf
204. Phytostandard Valériane du Laboratoire PiLeJe***

205. Valériane en vrac. Herboristerie Valmont***
206. Ecole d'herboristerie, FloraMédicine. Monographie de l'aubépine. Disponible sur : <https://www.floramedicina.com/aubepine-monographie>
207. Plantes de phytothérapie, l'aubépine. Disponible sur : unt-ori2.crihan.fr/unsopf/2014_Lyon_Dijoux_Phytothérapie/co/aubepine.html
208. Dictionnaire de l'Académie nationale de Pharmacie. Disponible sur : dictionnaire.acadpharm.org/w/Aubépine
209. European Medicines agency: Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-crataegus-spp-folium-cum-flore_en.pdf
210. Aubépine, Sommité fleurie en vrac. Herboristerie Valmont***
211. Phytostandard Aubepine du Laboratoire PiLeJe***
212. Via-les-herbes : L'Eschscholzia, excellent sédatif et anxiolytique. Disponible sur : <https://www.via-les-herbes.com/leschscholzia-excellent-sedatif-et-anxiolytique/>***
213. Ecole d'herboristerie, FloraMédicine. Monographie du pavot de Californie. Disponible sur : <https://www.floramedicina.com/pavot-de-californie-juillet-2010>
214. Dictionnaire de l'Académie nationale de Pharmacie. Disponible sur : dictionnaire.acadpharm.org/w/Eschscholzia
215. European Medicines agency: Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-eschscholzia-californica-cham-herba_en.pdf
216. Eschscholtzia du Laboratoire Arkopharma. Disponible sur : <https://www.arkopharma.com/fr-FR/arkogelules-eschscholtzia-gelule>***
217. Eschscholtzia en vrac. Herboristerie Saniplante. Disponible sur : www.saniplante.fr/e/531-eschscholtzia-partie-aerienne-en-vrac-sachet-de-200g-pour-tisane.html***
218. Houblon. Disponible sur : www.wikiphyto.org/wiki/Houblon***
219. Dictionnaire de l'Académie nationale de Pharmacie. Disponible sur : dictionnaire.acadpharm.org/w/Houblon
220. European Medicines agency: Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Disponible sur : https://www.ema.europa.eu/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-humulus-lupulus-l-flos_en.pdf
221. Houblon du Laboratoire Naturactive. Disponible sur : <https://www.naturactive.fr/reponses-sante-naturelles/phytothérapie/extraits-de-plantes-ou-actifs-en-gelules/houblon>***
222. Houblon en vrac. Herboristerie Saniplante. Disponible sur : <https://www.saniplante.fr/h/189-houblon-cone-en-vrac-sachet-de-100gr.html>***
223. Coquelicot. Disponible sur : www.wikiphyto.org/wiki/Coquelicot***
224. Dictionnaire de l'Académie nationale de Pharmacie : dictionnaire.acadpharm.org/w/Coquelicot
225. Fournier, P.-V. *Dictionnaire des plantes médicinales et vénéneuses de France*. (Omnibus, 2010).
226. Soulimani, R. *et al.* Behavioral and pharmaco-toxicological study of *Papaver rhoeas* L. in mice. *J. Ethnopharmacol.* **74**, 265–74 (2001).
227. Bruneton, J. *Pharmacognosie : Phytochimie, plantes médicinales*. Lavoisier Tec & Doc, Paris, 2016.
228. Couplan, F. *Guide nutritionnel des plantes sauvages et cultivées*. (Delachaux, 2011).
229. Coquelicot du Laboratoire Arkopharma. Disponible sur : <https://www.arkopharma.com/fr-FR/arkogelules-coquelicot>***
230. Coquelicot en vrac. Herboristerie Saniplante. Disponible sur : www.saniplante.fr/c/138-coquelicot-petale-en-vrac-sachet-de-50gr.html***
231. Mélisse. Disponible sur : www.wikiphyto.org/wiki/Mélisse***

232. Dictionnaire de l'Académie nationale de Pharmacie. Disponible sur : dictionnaire.acadpharm.org/w/Mélisse
233. BRUNETON J. (2009) - Pharmacognosie : Phytochimie, Plantes médicinales - 4ème édition- Paris : Editions Tec & Doc - 1269 p.
234. Awad R, Muhammad A, Durst T, Trudeau VL, Arnason JT. *Bioassay-guided fractionation of lemon balm (Melissa officinalis L.) using an in vitro measure of GABA transaminase activity*. *Phytother Res*. 2009 Aug;23(8):1075-81. PMID 19165747
235. European Medicines agency: Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-melissa-officinalis-l-folium_en.pdf
236. Phytostandard Mélisse du Laboratoire PiLeJe***
237. Mélisse en vrac. Le jardin de kallys. Disponible sur : <https://www.tisane-bio.com/produit/tisane-en-vrac-feuille-de-melisse/>***
238. Tilleul. Disponible sur : <https://www.altheaprovence.com/blog/tilleul-tilia-platyphyllos/>***
239. Dictionnaire de l'Académie nationale de Pharmacie. Disponible sur : dictionnaire.acadpharm.org/w/Tilleul
240. BRUNETON J. (2009) - Pharmacognosie : Phytochimie, Plantes médicinales - 4ème édition- Paris : Editions Tec & Doc - 1269 p.
241. Bézanger-Beauquesne L., Pinkas M., Torck M. : les plantes dans la thérapie moderne, Maloine S.A Editeur 1975,1986.
242. https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/draft-community-herbal-monograph-tilia-cordata-miller-tilia-platyphyllos-scop-tilia-x-vulgaris-heyne_en.pdf
243. Tilleul en vrac. Disponible sur : <https://www.herboristerie.com/produits/tilleul-en-vrac/>***
244. Aspérule odorante. Disponible sur : www.wikiphyto.org/wiki/Aspérule_odorante ***
245. Dictionnaire de l'Académie nationale de Pharmacie. Disponible sur : dictionnaire.acadpharm.org/w/Aspérule
246. De Bonneval P. : L'herboristerie : Manuel pratique de la santé par les plantes, Editions DésIris, 2006, La Fresquièrre 04340 Méolans-Revel.
247. Aspérule Odorante du Laboratoire Detanat***
248. Aspérule odorante en vrac. Disponible sur : <https://www.herboristerie.com/produits/asperule-odorante-en-vrac/>***
249. Lavande. Jardinage Ooreka***
250. Dictionnaire de l'Académie nationale de Pharmacie. Disponible sur : dictionnaire.acadpharm.org/w/Lavande
251. https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-lavandula-angustifolia-miller-aetheroleum_en.pdf
252. Lavande du Laboratoire Nat & Form***
253. Bigaradier. Disponible sur : <https://www.deco.fr/jardin-jardinage/arbre-a-fruits/bigaradier/>***
254. Dictionnaire de l'Académie nationale de Pharmacie. Disponible sur : dictionnaire.acadpharm.org/w/Oranger
255. Anda Orange Amère du Laboratoire Anda Biologicals. Disponible sur : www.andabiologicals.com/web-products_show-35.html***
256. Oranger en vrac. Herboristerie Valmont***
257. Verveine odorante. Disponible sur : www.wikiphyto.org/wiki/Verveine_odorante***
258. Dictionnaire de l'Académie nationale de Pharmacie. Disponible sur : dictionnaire.acadpharm.org/w/Verveine
259. Verveine odorante. Herboristerie Larmignat. Disponible sur : <https://www.herboristerie-larmignat.fr/shop2/gelules-de-plantes/203-verveine-odorante-360-mg.html>***
260. Verveine odorante. Fleurance nature. Disponible sur : <https://www.fleurancenature.fr/plantes-sechees-verveine-odorante.html>***

261. Millepertuis. Disponible sur : www.wikiphyto.org/wiki/Millepertuis***
262. Bruneton J. (2002) - Phytothérapie : Les données de l'évaluation. Lavoisier 2002
263. Plantes de phytothérapie Valériane. Disponible sur : unt-ori2.crihan.fr/unsfpf/2014_Lyon_Dijoux_Phytothérapie/co/millepertuis.html
264. Dictionnaire de l'Académie nationale de Pharmacie. Disponible sur : dictionnaire.acadpharm.org/w/Millepertuis
265. https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-hypericum-perforatum-l-herba-well-established-medicinal-use_en.pdf
266. Millepertuis du Laboratoire Suer Diet. Disponible sur : www.superdiet.fr/page-produits.php?idProduit=398***
267. Millepertuis en vrac. Disponible sur : <https://www.herboristerie.com/produits/millepertuis-en-vrac/>***
268. Griffonia. Disponible sur : www.wiki-bio.com/encyclopedie-des-complements-alimentaires-2/g-les-complements-alimentaires/griffonia***
269. Dictionnaire de l'Académie nationale de Pharmacie. Disponible sur : dictionnaire.acadpharm.org/w/Griffonia
270. Griffonia du Laboratoire Arkopharma. Disponible sur : <https://www.arkopharma.com/fr-FR/arkogelules-griffonia>
271. Dr Rondini Ludovic: *Les 3 clés pour mieux prendre en charge les troubles du sommeil.* Disponible sur : <http://drludovicrondini.bebooda.fr/wp-content/uploads/sites/4/2017/12/Livret-Dr-Ludovic-RONDINI-sur-le-SOMMEIL-MYBEOODA.pdf>
272. Dictionnaire de l'Académie nationale de Pharmacie. Disponible sur : dictionnaire.acadpharm.org/w/Safran
273. Karimi G, Hosseinzadeh H, Khaleghpanah P, *Study of antidepressant effect of aqueous and ethanolic extract of Crocus sativus in mice.* *Iran.J.BasicMed.Sci.* 4,11–15, 2001.
274. Amin B, Nakhsaz A, Hosseinzadeh H. Evaluation of the antidepressant-like effects of acute and sub-acute administration of crocin and crocetin in mice. *Avicenna Journal of Phytomedicine.* 2015;5(5):458-468. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4599114>
275. Tafazoli M, Kermani T, & Saadatjoo, A R. *Effects of saffron on abortion and its side effect on mice balb/c.* *Ofogh-e-Danesh Journal,* 10(3), 53-55. 2004
276. Salari H, Reihani T, & Zare, Z. *The survey of contact impacts with saffron in abortion prevalence.* *The Horizon of Medical Sciences,* 10(1), 10-13, 2004.
277. Liakopoulou-Kyriakides M, Skubas AI. *Characterization of the platelet aggregation inducer and inhibitor isolated from Crocus sativus.* *Biochem Int.;* 22(1):103-10. 1990 Oct.
278. Safran du Laboratoire Vital'+. Disponible sur : www.vitalplus.com/produit/safran-30mg-bio***
279. Ballote noire. Disponible sur : www.wikiphyto.org/wiki/Ballote_fétide***
280. Dictionnaire de l'Académie nationale de Pharmacie : dictionnaire.acadpharm.org/w/Ballote
281. ANSM. Disponible sur : https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/776692729ee89e8e62fa581ecd6e641.pdf
282. Marrube noir. Herboristerie Cailleau***
283. Marrube noir en vrac. Herboristerie. Disponible sur : <https://www.herboristerie.com/produits/ballote-marrube-noir-en-vrac/>***
284. Withania somnifera. Disponible sur : www.wikiphyto.org/wiki/Withania_somnifera***
285. Dictionnaire de l'Académie nationale de Pharmacie. Disponible sur : dictionnaire.acadpharm.org/w/Withania
286. Bhattacharya A & all. *Anti-oxidant effect of Withania somnifera glycowithanolides in chronic footshock stress-induced perturbations of oxidative free radical scavenging enzymes and lipid peroxidation in rat frontal cortex and striatum.* *J Ethnopharmacol ;* 74(1):1-6 ; 2001 Jan.

287. Bhattacharya SK, Bhattacharya D, Sairam K, Ghosal S. *Effect of Withania somnifera glycowithanolides on a rat model of tardive dyskinesia*. *Phytomedicine* ;9(2):167-70 ; 2002 Mar.
288. Dasgupta A, Peterson A, Wells A, Actor JK. *Effect of Indian Ayurvedic medicine Ashwagandha on measurement of serum digoxin and 11 commonly monitored drugs using immunoassays: study of protein binding and interaction with Digibind*. *Arch Pathol Lab Med*;131(8):1298-303. 2007 Aug
289. Ashwagandha du Laboratoire Vital'+. Disponible sur : www.vitalplus.com/produit/ashwagandha-600mg***
290. Ashwagandha en vrac. Herboristerie. Disponible sur : <https://www.herboristerieduvalmont.com/plantes-medicinales-en-vrac/2273-ashwagandha-ginseng-indien-racine-coupee-100-gr-5425021002751.html>***
291. Rhodiola. Disponible sur : www.wikiPHYTO.org/wiki/Rhodiola_rosea***
292. Dictionnaire de l'Académie nationale de Pharmacie. Disponible sur : dictionnaire.acadpharm.org/w/Rhodiola
293. Darbinyan V, Aslanyan G, Amroyan E, Gabrielyan E, Malmström C, Panossian A. *Clinical trial of Rhodiola rosea L. extract SHR-5 in the treatment of mild to moderate depression*. *Nord J Psychiatry*. 2007 ;61(5):343-8. Erratum in *Nord J Psychiatry*; 61(6):503. 2007
294. Mao JJ, Xie SX, Zee J, Soeller I, Li QS, Rockwell K, Amsterdam JD. *Rhodiola rosea versus sertraline for major depressive disorder: A randomized placebo-controlled trial*. *Phytomedicine*. 2015 Mar 15;22(3):394-9. doi: 10.1016/j.phymed.2015.01.010.
295. https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-rhodiola-rosea_en.pdf
296. Thu OKF, Spigset O, Hellum B. *Noncompetitive inhibition of human CYP2C9 in vitro by a commercial Rhodiola rosea product*. *Pharmacol Res Perspect*; 5(4). doi: 10.1002/prp2.324. 2017 Aug
297. Rhodiola en vrac. Herboristerie Valmont. Disponible sur : <https://www.herboristerieduvalmont.com/plantes-medicinales-en-vrac/2670-rhodiola-rosea-racine-coupee-5425021003260.html>***
298. Phytostandard d'Aubépine et de Passiflore du Laboratoire PiLeJe***
299. Phyto stress du Laboratoire Govital***
300. Phytostress du Laboratoire Valdispert. Disponible sur : <http://valdispert.fr/les-produits/la-phyto/stress/>
301. Euphytose du Laboratoire Bayer.
Disponible sur : <https://www.euphytosegamme.fr/euphytose.php#>
302. ANSM.
Disponible sur : https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/db4888b0c367709470e4bb26a546fb46.pdf
303. Société Française d'ethnopharmacologie. Disponible sur : www.ethnopharmacologia.org/documentation/les-plantes-pharmacop
304. Institut Européen des Substances Végétales : Phytothérapie clinique individualisée : pour une médecine des substances végétales. Disponible sur : <http://www.iesv.org/phytotherapie.php>
305. Charpentier B., Hamon-Lorléac'h F., Harlay A., Huard A., Ridoux L., Chansellé S. *Guide du préparateur en pharmacie*, 3ème édition, Ed. Masson, 2008
306. OMS
Disponible sur : https://www.who.int/topics/traditional_medicine/definitions/fr/
307. ANSM. Disponible sur : [https://www.ansm.sante.fr/Glossaire/\(filter\)/P#term_117113](https://www.ansm.sante.fr/Glossaire/(filter)/P#term_117113)
308. ANSM. Disponible sur : [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-a-base-de-plantes/Medicaments-a-base-de-plantes-Quels-sont-les-risques/\(offset\)/2](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-a-base-de-plantes/Medicaments-a-base-de-plantes-Quels-sont-les-risques/(offset)/2)

309. Décret n°2006-32 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires, JORF n°72 du 25 mars 2006. Disponible sur :
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000638341>
310. Directive 2002/46/CE du Parlement Européen et du Conseil du 10 juin 2002 relative au rapprochement des législations des Etats membres concernant le compléments alimentaires, JO de l'UE n°183 du 12 juillet 2002.
311. Arrêté du 9 mai 2006 relatif aux nutriments pouvant être employés dans la fabrication des compléments alimentaires, JORF n°123 du 28 mai 2006. Disponible sur :
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=LEGITEXT000023980839>
312. Règlement (CE) n°1333/2008 du Parlement et du Conseil du 16 décembre 2008 sur les additifs alimentaires, JO de l'UE du 31 décembre 2008. Disponible sur : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX%3A32008R0133>
313. Règlement (UE) n° 1169/2011 du Parlement européen et du Conseil du 25 octobre 2011 concernant l'information des consommateurs sur les denrées alimentaires, JO de l'UE du 22 novembre 2011. Disponible sur : https://www.senat.fr/europe/textes_europeens/ue0120.pdf
314. Article R111-8 du Code de la consommation. Disponible sur :
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?;idSectionTA=LEGISCTA000032227354&cidTexte=LEGITEXT000006069565>
315. Règlement (CE) n°1924/2006 du Parlement européen et du Conseil du 20 décembre 2006 concernant les allégations nutritionnelles et de santé portant sur les denrées alimentaires, JO de l'UE du 18 janvier 2007. Disponible sur : <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2007:012:0003:0018:FR:PDF>
316. Codex Alimentarius, Directives générales concernant les allégations, 1979. Disponible sur : www.fao.org/3/y2770f/y2770f05.htm#TopOfPage
317. Règlement (UE) n°432/2012 de la Commission du 16 mai 2012 établissant une liste des allégations de santé autorisées portant sur les denrées alimentaires, autres que celles faisant référence à la réduction du risque de maladie ainsi qu'au développement et à la santé infantiles, JO de l'UE du 25 mai 2012. Disponible sur : <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX%3A32012R0432>
318. Bureau L., L'arrêté « Plantes et compléments alimentaires » : *la phytothérapie remise en question*, Phytothérapie;12 :265-283, 2004
319. DGCCRF : Garantir la qualité des compléments alimentaires : le dispositif réglementaire. Disponible sur : <https://www.economie.gouv.fr/dgccrf/garantir-qualite-des-complements-alimentaires-dispositif-reglementaire>
320. Rapport de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments du 27 février 2003. Disponible sur : <https://www.anses.fr/en/system/files/NUT2011sa0120.pdf>
321. Arrêté du 24 juin 2014 établissant la liste des plantes, autres que les champignons, autorisées dans les compléments alimentaires et les conditions de leur emploi. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000029254516&categorieLien=id>
322. Chevallier L. et Cruzet-Segarra C., *Médicaments à base de plantes*, Edition Masson, Paris, 2004.
323. ANSES. Disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2000sa0151.pdf>
324. ANSES. Disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2014SA0234Ra.pdf>
325. Syndicat National des Compléments Alimentaires : Synadiet. Disponible sur : www.synadiet.org/sites/default/files/page/files/chiffres_cles_2017_du_marche_des_complements_alimentaires_-_synadiet.pdf
326. Arrêté du 2 octobre 2006 modifiant l'arrêté du 15 février 2002 fixant la liste des marchandises dont les pharmaciens peuvent faire le commerce dans leur officine. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000791188>

327. Sénat : Les plantes médicinales et l'herboristerie : à la croisée de savoirs ancestraux et d'enjeux d'avenir. Disponible sur : <http://www.senat.fr/rap/r17-727/r17-7272.html>
328. ANSES. Disponible sur :
[328]https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/60d8887f6163e4da4f8f67459d6d2098.pdf
329. Cahiers de l'Afssaps n°3 : Médicaments traditionnels à base de plantes : liste des indications acceptées pour une mise devant le comptoir.
330. Wurtman RJ et coll. *Effects of normal meals rich in carbohydrates or proteins on plasma tryptophan and tyrosine ratios*. *Am J Clin Nutr*, 77:128-132, 2003.
331. Somniphyt du Laboratoire Santé Verte. Disponible sur : https://www.sante-verte.com/fr/les-produits/somniphyt***
332. Gamme Arkorelax du Laboratoire Arkopharma. Disponible sur : https://www.arkopharma.com/fr-FR/sommeil-et-stress***
333. Euphytose nuit du Laboratoire Bayer. Disponible sur : https://www.euphytosegamme.fr/euphytosenuit.php***
334. Laboratoire NMC lab'. Disponible sur : https://www.nmc-lab.fr/19-nos-produits***
335. Ergystress Activ et Ergystress Seren du Laboratoire Nutergia. Disponible sur : https://www.nutergia.com/complement-alimentaire/fr/produits-nutergia/vos-besoins/detente-relaxation-sommeil***
336. Novanuit du Laboratoire Sanofi.
Disponible sur : nosmedicaments.sanofi.fr/Publicationmed/Medicaments/Complement-alimentaire/NOVANUIT***
337. D-Stress, D-Stress booster, Anxiozen et SIPF Passiflore du Laboratoire Synergia. Disponible sur : https://www.synergiashop.com/fr/30-stress-fatigue***
338. Tryptocalm du Laboratoire Dissolvurol. Disponible sur : www.dissolvurol.com/nos-produits/#tryptocalm***
339. Neurobiane du Laboratoire Pileje. Disponible sur : https://www.commander-pileje.fr/neurobiane.html//***
340. Dopazium du Laboratoire Dergan. Disponible sur : https://www.dergam.com/boutique/physiologie-generale/48-dopazium-boite-60-gelules.html***
341. Phytostandard de Rhodiola et safran du Laboratoire PiLeJe. Disponible sur : https://www.commander-pileje.fr/phytostandards-et-azeol/phytostandard-rhodiola-safran-30-comprimés-sous-blister.html***
342. Inserm. Disponible sur : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/insomnie>

*** Fait référence aux images

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2018/2019

Nom : Varela da Veiga
Prénom : Ariana

Titre de la thèse : Prise en charge des insomnies, des troubles anxieux et des troubles de l'humeur : Approche micronutritionnelle et phytothérapeutique

Mots-clés : Insomnies, troubles anxieux, troubles de l'humeur, micronutrition, phytothérapie, complément alimentaire, réglementation, conseils, règles hygiéno-diététiques

Résumé :

En cinquante ans, le temps de sommeil des français a diminué d'une heure trente par nuit. Cependant le sommeil régule de nombreux processus neurologiques et métaboliques. Ainsi, les troubles du sommeil sont à l'origine de nombreux troubles, notamment des troubles anxieux et des troubles de l'humeur.

Les insomnies, les troubles anxieux et les troubles de l'humeur sont liés et ce lien est complexe.

Malgré l'impact de ces troubles, la prise en charge pharmacologique reste médiocre. Dans certains cas, la prise des médicaments s'avère nécessaire, mais les nutriments et les plantes peuvent nous aider à consommer un minimum de médicaments. La micronutrition et la phytothérapie présentent un grand intérêt dans le traitement de ces troubles. En effet, elles ne présentent pas les effets indésirables et le risque de dépendance des médicaments allopathiques.

Membres du jury :

Président : Madame Sevser SAHPAZ, Professeur de Pharmacognosie, Faculté de Pharmacie de l'université de Lille

Assesseur : Madame Céline RIVIERE, Maître de conférences de Pharmacognosie, Faculté de Pharmacie de l'université de Lille

Membre extérieur : Madame Sarah CHEMAIS, Docteur en Pharmacie, Lille