

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

**Soutenue publiquement le 13 juin 2024**

**Par M. SIBAI Sami**

---

**REVUE DES TRAITEMENTS HYPNOTIQUES**

**DISPENSES SANS ORDONNANCE**

**EN OFFICINE**

---

**Membres du jury :**

**Présidente et conseillère de thèse :** SAHPAZ Sevser, Professeur de pharmacognosie, UFR3S-Pharmacie, Université de Lille

**Assesseur :** AYED Eiya, Docteur en pharmacie - Maître de conférence associée

**Membre extérieur :** BENMESSAOUD Emir, Docteur en pharmacie



**Faculté de Pharmacie de Lille**  
**3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille**  
**03 20 96 40 40**  
**<https://pharmacie.univ-lille.fr>**

<b>REDACTION</b>	<b>VERIFICATION</b>	<b>APPROBATION</b>
<b>Audrey Hennebelle</b> <b>Assistante de direction</b>	<b>Cyrille Porta</b> <b>Responsable des Services</b>	<b>Delphine Allorge</b> <b>Doyen</b>

#### **Université de Lille**

Président  
Premier Vice-président  
Vice-présidente Formation  
Vice-président Recherche  
Vice-président Ressources humaines  
Directrice Générale des Services

Régis BORDET  
Etienne PEYRAT  
Corinne ROBACZEWSKI  
Olivier COLOT  
Bertrand DÉCAUDIN  
Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

#### **UFR3S**

Doyen  
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité  
Vice-Doyenne Recherche  
Vice-Doyen Finances et Patrimoine  
Vice-Doyen International  
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires  
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie  
Vice-Doyen Territoire-Partenariats  
Vice-Doyen Santé numérique et Communication  
Vice-Doyenne Vie de Campus  
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX  
Hervé HUBERT  
Karine FAURE  
Damien CUNY  
Vincent DERAMECOURT  
Sébastien D'HARANCY  
Caroline LANIER  
Thomas MORGENROTH  
Vincent SOBANSKI  
Anne-Laure BARBOTIN  
Valentin ROUSSEL

#### **Faculté de Pharmacie**

Doyen  
Premier Assesseur et  
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement  
Assesseur à la Vie de la Faculté et  
Assesseur aux Ressources et Personnels  
Responsable des Services  
Représentant étudiant  
Chargé de mission 1er cycle  
Chargée de mission 2eme cycle  
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche  
Chargé de mission Relations Internationales

Delphine ALLORGE  
Anne GARAT  
Emmanuelle LIPKA  
Cyrille PORTA  
Honoré GUISE  
Philippe GERVOIS  
Héloïse HENRY  
Nicolas WILLAND  
Christophe FURMAN

**Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)**

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

**Professeurs des Universités (PU)**

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85

Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

### Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

### Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87

Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	

Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

#### Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais

Mme	KUBIK	Laurence	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

#### Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

#### Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86

#### Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

#### Hospitalo-Universitaire (PHU)

	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
--	-----	--------	------------------------	-------------

M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

#### Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMAPGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	

#### Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	NDIAYE-BOIDIN	Maguette	Anglais
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

#### CYCLE DE VIE DU DOCUMENT

Version	Modifié par	Date	Principales modifications
1.0		20/02/2020	Création
2.0		02/01/2022	Mise à jour
2.1		21/06/2022	Mise à jour
2.2		01/02/2024	Mise à jour

***UFR3S-Pharmacie***

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



Absence de conflits d'intérêts pour :

- Biocodex® (Circadin®, Omezelis®)
- Gebro Pharma® (Hova®)
- UPSA® (Donormyl®)
- Pileje® (Chronobiane®, Noctesia®)
- Naturex SA® (Cyracos®)
- Arkopharma® (Arkogélules®, Arkorelax®)
- Forté Pharma® (Dormicalm®)
- Tilman® (Anxemil®)
- Innotech International® (Symapthyl®)
- Jolly-Jatel® (Spasmine®)
- Bayer® (Euphytose®)
- Biolane® (Calmosine®)
- IPRAD® (Chronodorm®)
- Granion®
- Boiron® (Homeogene-46®, Sedatif-PC®)
- Heel® (Neurexan®)
- Philips® (Actiwatch®)

## Remerciements

### **À ma maître de thèse Mme Sahpaz Sevser ;**

Merci infiniment, pour avoir été bien plus qu'une guide académique, mais également une source d'inspiration et de motivation. Votre influence restera gravée dans ma mémoire et dans mes réalisations futures.

### **À Ayed Eiya, mon amie mais également ma responsable en pharmacie durant mes premières expériences étudiantes ;**

Son soutien inébranlable et son expertise m'ont permis de développer une passion pour l'officine. Ses encouragements constants et notre engagement commun pour la santé publique ont inspiré le sujet de ma thèse. Je lui suis infiniment reconnaissant pour son mentorat précieux et son impact durable sur mon parcours professionnel.

### **À Emir, mon ami mais également mon pharmacien responsable durant mes dernières expériences étudiantes puis mon collègue après la validation de ma 6<sup>ème</sup> année ;**

Son soutien et ses conseils ont été essentiels dès le début de ma thèse, me motivant à chaque étape. Sa conviction quant au rôle du pharmacien m'a constamment guidé. Son engagement inébranlable et son amitié sincère ont été des sources d'inspiration tout au long de ce parcours. Merci, Emir, pour ton soutien précieux et ta confiance en moi.

### **À mes parents Malek et Buchra et à mes sœurs Dana et Lara ;**

Pour leur fierté et leur soutien constants malgré les défis initiaux. Leur encouragement et leurs conseils ont été précieux à chaque étape de ma vie. Leur confiance en moi m'a poussé à atteindre mes objectifs. Leur présence et leur amour inconditionnels ont été des sources de force tout au long de mon parcours. Merci du fond du cœur pour tout ce que vous avez fait pour moi.

### **À ma petite amie, Julie ;**

Pour son soutien inconditionnel pendant plus de deux ans. Sa présence a été essentielle pour me motiver tout au long de ma thèse. Julie est une personne indispensable dans ma vie, faisant partie intégrante de ma famille.

**À ma belle-famille Sylvie, José, Marine et Dylan ;**

Pour leur accueil chaleureux, leur générosité, leur ouverture d'esprit et leur bienveillance. Je les considère comme ma deuxième famille et je sais que je pourrais toujours compter sur eux.

**À mon meilleur ami, mon frère de cœur, Ali ;**

Pour notre amitié de longue date depuis le lycée. Au cours des dix dernières années, nous avons grandi et évolué ensemble. Chaque moment passé avec lui est précieux et mémorable. Je le remercie pour sa générosité et sa fidélité en amitié.

**À mes amis de collège et de lycée (Florentin, Quentin, François et Jules) ;**

Un immense merci à ceux qui sont toujours présents à mes côtés. La longévité de notre amitié témoigne de leur importance pour moi. Vous êtes des piliers dans ma vie et je souhaite préserver ce lien pour toujours.

**À mes amis de la faculté (Valentin, Vincent, Antoine, Julien, Charlyne, Léa, Lama, Théo, Constantin, Eugénie, Sandra, Damien, Charlotte, Jules, Maëlle et Pierre) ;**

Pour leur présence constante tout au long de ces années d'études. Malgré les changements de cursus pour certains, leur amitié est restée solide. Chaque moment passé ensemble, même lorsque moins fréquent, est précieux à mes yeux. Leur soutien et leur amitié ont enrichi ma vie universitaire.

**À mes collègues et mes titulaires de la pharmacie Lafayette de Roubaix ;**

Leur collaboration et leur soutien ont été inestimables tout au long de cette période. Nous avons traversé tant de difficultés ensemble, mais nous avons su rester soudés malgré tout. En particulier, je souhaite remercier certains d'entre eux qui sont bien plus que des collègues, mais aussi des amis proches. Leur amitié et leur soutien ont enrichi ma vie professionnelle et personnelle de manière significative.

## Glossaire (par ordre alphabétique)

**Acide gamma-aminobutyrique** : un neurotransmetteur inhibiteur appelé GABA.

**Actigraphes portables** : Dispositifs utilisés pour mesurer l'activité physique ou le sommeil.

**Actimètre** : Dispositif utilisé pour mesurer les mouvements du corps.

**Affections concomitantes** : Conditions médicales existantes en même temps.

**Agonistes** : Substances qui activent un récepteur cellulaire et provoquent une réponse biologique.

**Allégation** : Une affirmation ou une déclaration, en particulier en ce qui concerne les qualités ou les performances d'un produit.

**AMM (Autorisation de Mise sur le Marché)** : Procédure réglementaire permettant la commercialisation d'un médicament.

**Analgésique** : Un médicament ou une substance qui soulage ou atténue la douleur.

**Antiagrégants plaquettaires** : Médicaments réduisant l'agrégation des plaquettes sanguines.

**Anticoagulants** : Médicaments empêchant la coagulation du sang.

**Antihistaminique** : Médicament utilisé pour traiter les allergies en bloquant l'action de l'histamine, une substance produite par le système immunitaire en réponse à une allergie.

**Aromathérapie** : Méthode thérapeutique qui consiste à utiliser les propriétés des huiles essentielles pour promouvoir la santé et le bien-être.

**Benzodiazépines** : Classe de médicaments utilisés comme hypnotiques, mais présentant des inconvénients tels que la tolérance, la dépendance et les effets résiduels diurnes.

**Biodisponibilité** : La proportion d'une substance administrée qui atteint la circulation sanguine et est disponible pour produire des effets biologiques.

**Caryopse** : Fruit sec des graminées, telles que l'avoine, le blé et le riz.

**Centésimale** : Une échelle de dilution utilisée en homéopathie, où la substance active est diluée 100 fois à chaque étape.

**Circadien (rythme)** : Se rapporte au cycle biologique d'environ 24 heures, régulant les processus physiologiques chez les organismes vivants, notamment le sommeil.

**Circadin®** : Médicament à base de mélatonine utilisé pour traiter l'insomnie, souvent prescrit sur ordonnance.

**Contre-indiqué** : Déconseillé ou interdit en raison d'un risque pour la santé.

**Cortisol** : Hormone du stress, régulant divers processus physiologiques dont le sommeil.

**Croisement (type croisé)** : Un type de conception d'étude où chaque participant reçoit successivement les deux traitements, actif et placebo, à différents moments.

**CYP1A2** : Enzyme hépatique impliquée dans le métabolisme de la mélatonine.

**Cytotoxiques** : Substances toxiques pour les cellules.

**Délai d'endormissement (ou latence d'endormissement)** : Le temps nécessaire pour s'endormir.

**Dépendance** : Un état dans lequel le corps s'habitue à un médicament et nécessite une dose constante pour fonctionner normalement.

**Double aveugle** : Une méthode de recherche où ni les participants ni les chercheurs ne connaissent les détails du traitement attribué à chaque participant, ce qui réduit les biais dans les résultats.

**Dysthyroïdie** : Un trouble de la glande thyroïde qui peut se traduire par une production insuffisante ou excessive d'hormones thyroïdiennes.

**Echelle de JADAD** : Outil permettant de quantifier la qualité méthodologique d'un essai clinique en attribuant des points en fonction de certains critères prédéfinis.

**Échelle de profil de l'état d'humeur (POMS)** : Un outil d'évaluation qui mesure les différents états émotionnels d'une personne.

**Effets indésirables anticholinergiques** : Effets secondaires associés au blocage des récepteurs muscariniques, tels que la constipation, la bouche sèche, etc.

**Effet placebo** : Réponse positive à un traitement inactif en raison des attentes de l'individu.

**Effet rebond** : Aggravation temporaire des symptômes après l'arrêt d'un traitement.

**Élastase** : Une enzyme impliquée dans la dégradation des protéines élastiques dans les tissus du corps.

**Endorphine** : Neurotransmetteur ayant des effets analgésiques et euphorisants, produit en réponse à divers stimuli, y compris l'exercice physique et le plaisir.

**Entrelacement** : Une situation où les effets de deux traitements se chevauchent ou s'influencent mutuellement, ce qui rend difficile la distinction entre les effets des traitements.

**Enzyme de conversion de l'angiotensine** : Enzyme impliquée dans la régulation de la pression artérielle en convertissant l'angiotensine I en angiotensine II, une substance qui provoque la contraction des vaisseaux sanguins.

**Érétisme cardiaque** : Hyperexcitabilité du cœur, caractérisée par des palpitations, des battements cardiaques rapides ou irréguliers.

**Éthanol** : L'alcool éthylique, un type d'alcool utilisé comme solvant dans certaines préparations médicamenteuses.

**Étude de cohorte** : Une étude observationnelle où un groupe de personnes partageant une caractéristique commune est suivie dans le temps pour observer les résultats.

**Étude pilote** : Une petite étude menée avant une étude plus large pour évaluer la faisabilité, la logistique et parfois les effets du traitement.

**Étude prospective** : Une étude qui suit les participants dans le temps à partir du moment où ils entrent dans l'étude.

**Extrait sec** : Une forme d'extrait concentré obtenu à partir de plantes, où l'eau et d'autres solvants ont été éliminés.

**Flavonoïdes** : Famille de pigments jaunes auxquels appartient la flavone.

**Haute Autorité de Santé** : organisme français chargé d'évaluer les produits de santé.

**Homéopathie** : Une pratique médicale alternative basée sur l'utilisation de substances hautement diluées pour traiter divers troubles.

**Huiles essentielles** : Substances volatiles extraites de plantes, contenant les principes actifs de la plante d'origine, souvent utilisées pour leurs propriétés thérapeutiques.

**Hygiène de vie** : Comportements et habitudes qui contribuent à la santé et au bien-être.

**Hypersensibilité** : Réponse excessive ou anormale du système immunitaire à une substance étrangère, pouvant entraîner des réactions allergiques.

**Hypnotique** : Substance favorisant l'apparition ou le maintien du sommeil.

**Indice de qualité du sommeil de Pittsburgh (PSQI)** : Questionnaire utilisé pour évaluer la qualité du sommeil et détecter les troubles du sommeil.

**Interactions médicamenteuses** : Effets qu'ont certains médicaments lorsqu'ils sont pris ensemble, pouvant modifier leur efficacité ou provoquer des effets indésirables.

**Intrapéritonéale** : Administration d'une substance directement dans la cavité péritonéale, la membrane qui tapisse l'abdomen.

**Latences de chute** : Le temps écoulé avant qu'un animal (dans ce cas, une souris) ne tombe d'une surface, mesuré dans le contexte d'expériences sur la coordination motrice ou la réactivité.

**Latence du sommeil (ou latence d'endormissement)** : Temps écoulé entre le moment où l'on se couche et celui où l'on s'endort.

**Lipides** : Une classe de molécules organiques comprenant les graisses et les huiles, importantes pour le stockage d'énergie et la structure cellulaire.

**Lux** : Unité de mesure de l'éclairement lumineux.

**Mélatonine** : Hormone sécrétée par l'organisme, régulant les rythmes circadiens et favorisant le sommeil.

**Méta-analyse** : Méthode statistique qui combine les résultats de plusieurs études indépendantes sur un même sujet pour en tirer des conclusions générales.

**Millésimale** : Une autre échelle de dilution utilisée en homéopathie, où la substance active est diluée 1000 fois à chaque étape.

**N-acétyl-5-méthoxysérotinine** : Nom scientifique de la mélatonine.

**N-acétyl-transférase** : enzyme impliquée dans la synthèse de la mélatonine.

**Nadir** : Point le plus bas dans un cycle, comme la température corporelle la plus basse pendant le sommeil.

**Naloxone** : Un médicament utilisé pour inverser les effets des opioïdes, notamment en cas de surdose.

**Neurosédatif** : Substance ayant un effet calmant sur le système nerveux central, induisant la relaxation ou la somnolence.

**Neurotransmetteur** : Une substance chimique libérée par les neurones pour transmettre un signal à d'autres cellules dans le cerveau et le système nerveux.

**Noradrénaline** : Neurotransmetteur impliqué dans la régulation de l'humeur, de l'attention et de la réponse au stress.

**Noyaux suprachiasmatiques** : Région du cerveau jouant un rôle central dans la régulation des rythmes circadiens.

**Opioïde** : une classe de médicaments utilisés pour soulager la douleur.

**Palpitations** : Sensation d'un rythme cardiaque rapide, irrégulier ou fort.

**Pharmacocinétique** : La branche de la pharmacologie qui étudie l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination des médicaments dans le corps.

**Pharmacopée européenne** : Recueil officiel de normes pharmaceutiques en Europe.

**Phosphodiesterase de type 5** : Une enzyme qui dégrade le guanosine monophosphate cyclique (GMPc), jouant un rôle dans la régulation du tonus musculaire lisse.

**Phototoxicité** : Réaction cutanée causée par une exposition à certains composés

chimiques, généralement en combinaison avec une exposition à la lumière du soleil, provoquant des dommages cutanés.

**Phytothérapie** : Médecine basée sur l'utilisation de plantes ou de leurs extraits à des fins thérapeutiques.

**Pince caudale** : Un dispositif utilisé pour appliquer une pression contrôlée sur la queue d'un animal à des fins expérimentales.

**Placebo** : Substance inactive utilisée comme contrôle dans les essais cliniques pour évaluer l'efficacité d'un médicament.

**Plan d'étude croisé randomisé** : Méthode de conception d'étude où chaque participant reçoit tous les traitements dans un ordre aléatoire.

**Poly médication** : Le fait de prendre plusieurs médicaments simultanément, ce qui peut augmenter le risque d'effets indésirables ou d'interactions médicamenteuses.

**Polysomnographie** : Enregistrement des différentes activités physiologiques pendant le sommeil.

**Posologie** : La quantité et la fréquence d'administration recommandées pour un médicament ou un traitement.

**Potentiation** : Le processus par lequel une substance est diluée et agitée vigoureusement à chaque étape de la dilution, supposément augmentant son efficacité thérapeutique.

**Protides** : Autre terme pour les protéines, constituants essentiels de la nutrition humaine.

**Randomisation** : Méthode permettant d'assigner aléatoirement les participants à différents groupes d'intervention dans une étude clinique, afin de réduire les biais potentiels.

**Récepteurs histaminiques H1** : Sites spécifiques dans le corps où l'histamine se lie, provoquant une réponse biologique.

**Récepteurs MT1, MT2, MT3** : Types de récepteurs sur lesquels agit la mélatonine dans le corps.

**Récepteurs olfactifs** : Cellules spécialisées dans la détection des odeurs présentes dans la cavité nasale.

**Sérotonine** : Neurotransmetteur impliqué dans la régulation de l'humeur, du sommeil et de divers processus physiologiques.

**Similitude** : Le principe selon lequel une substance peut guérir une maladie si elle provoque des symptômes similaires à ceux de la maladie.

**Sommités fleuries** : La partie supérieure et florissante d'une plante.

**Spasmolytique** : Une substance qui réduit les spasmes musculaires.

**Stolons** : Tiges aériennes rampantes qui s'enracinent pour produire de nouveaux pieds.

**Sublingual** : Se réfère à l'administration d'un médicament sous la langue, où il est absorbé directement dans la circulation sanguine.

**Tolérance au traitement** : Diminution de l'effet d'un médicament avec une utilisation prolongée, nécessitant une augmentation de la dose pour obtenir le même effet.

**Trypsine** : Une enzyme digestive qui décompose les protéines en peptides plus petits.

**Tryptophane** : Acide aminé précurseur de la mélatonine, présent dans l'alimentation.

**TSH (Thyroid Stimulating Hormone)** : Hormone produite par l'hypophyse qui stimule la production d'hormones thyroïdiennes par la glande thyroïde.

**Valium végétal** : Surnom de la valériane en raison de ses propriétés relaxantes.

**Vasodilatateurs** : Des substances qui dilatent les vaisseaux sanguins, augmentant ainsi le flux sanguin.

**Vidal** : Référentiel français sur les médicaments.

**Wilcoxon** : Test statistique utilisé pour comparer deux échantillons appariés.

## Liste des abréviations (par ordre alphabétique)

**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché

**ANSM** : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé

**ASC** : Aire sous la courbe

**BZD** : Benzodiazépine

**CGI-I** : Échelle d'amélioration globale clinique

**CH** : Centésimale

**cp** : comprimé

**CRPV** : Centre Régional de Pharmacovigilance

**CYP1A2** : Cytochrome P450 1A2

**DMP** : Différence moyenne pondérée

**EFSA** : Agence européenne de sécurité des aliments

**EMA** : Agence européenne du médicaments (European Medicines Agency)

**EPM** : Évaluation de la douleur par les mouvements périphériques

**FRSA** : Échelle d'Évaluation Libre de l'Anxiété

**GABA** : Acide gamma-aminobutyrique

**NSC** : Noyaux Suprachiasmatiques

**HAS** : Haute Autorité de Santé

**HMPC** : Comité des médicaments à base de plantes (Herbal Medicinal Products Committee)

**HPE** : Extrait de pulpe d'aubépine

**HRSD** : Échelle d'Évaluation de Hamilton pour la Dépression

**HSE** : Extrait de graines d'aubépine

**H1** : Récepteurs histaminiques de type 1

**IC** : Intervalle de confiance

**IH** : Homéopathie

**ISI** : Indice de gravité de l'insomnie (Insomnia Severity Index)

**JADAD** : Nom d'une échelle d'évaluation de la qualité des articles scientifiques

**LP** : Libération prolongée

**lx** : Lux (unité d'éclairement lumineux)

**MT1, MT2, MT3** : Récepteurs de la mélatonine

**MSDC** : Calculateur de Journal de Sommeil Principal

**NaCl** : Chlorure de sodium

**NAT** : N-acétyl-transférase

**NNA** : Nombre d'éveils nocturnes (Number of Nocturnal Awakenings)  
**NOR** : Groupe normal  
**NREM** : Sommeil sans Mouvements Rapides des Yeux  
**OMA** : Organisation mondiale de l'anxiété (World Organization of Anxiety)  
**OMS** : Organisation mondiale de la santé  
**PI** : Passiflora Incarnata  
**POMS** : Échelle de Profil de l'État d'Humeur  
**PSG** : Polysomnographie  
**PSQI** : Indice de qualité du sommeil de Pittsburgh (Pittsburgh Sleep Quality Index)  
**SD** : Souris albinos blanches de la lignée ICR (Swiss-Webster)  
**SE** : Efficacité du sommeil (Sleep Efficiency)  
**SEM** : Erreur standard de la moyenne  
**SL** : Temps de latence du sommeil (Sleep Latency)  
**SOL** : Latence d'endormissement (Sleep Onset Latency)  
**SQ** : Qualité du sommeil (Sleep Quality)  
**SWS** : Sommeil à Ondes Lentes  
**TSH** : Hormone stimulant la glande thyroïde (Thyroid stimulating hormone)  
**TST** : Durée totale de sommeil (Total Sleep Time)  
**WASO** : Temps d'éveil après l'endormissement (Wake After Sleep Onset)  
**5-HIOMT** : 5-hydroxy-indole-O-méthyltransférase  
**6-SMT** : 6-sulfatoxymélatonine

# Table des matières

I) INTRODUCTION .....	24
II) ETUDES DES CAS DE LA LITTERATURE .....	26
I) Définition du sujet.....	26
1 - Qu'est-ce qu'un hypnotique ?.....	26
2 - Liste des hypnotiques dispensés sans ordonnance.....	27
II) - Présentation des différents hypnotiques non listés disponibles en officine .....	27
1 - La mélatonine à dose inférieure à 2 mg par prise.....	27
1.1 - Mélatonine endogène .....	27
1.1.1 - Synthèse .....	27
1.1.2 - Mode d'action .....	28
1.1.3 - Les facteurs agissant sur la sécrétion.....	29
1.1.4 - Hygiène du sommeil.....	31
1.2 - Mélatonine exogène .....	33
1.2.1 - Présentation .....	33
1.2.2 - Administration.....	34
1.2.3 - Efficacité .....	34
1.2.4 - Risque .....	39
1.2.5 - Population cible et posologie.....	41
2 - La doxylamine.....	41
2.1 - Présentation .....	41
2.2 - Mode d'action .....	41
2.3 - Administration.....	42
2.4 - Efficacité .....	42
2.5 - Risque .....	43
2.6 - Population cible et posologie .....	44
3 - La phytothérapie .....	45
3.1 - Plantes principales .....	45
3.1.1 - Valériane .....	45
3.1.2 - Passiflore .....	61
3.1.3 - Aubépine .....	74
3.1.4 - Mélisse .....	81
3.1.5 - Houblon .....	84
3.2 - Plantes mineurs.....	92
3.3 - Exemples de médicaments et de compléments alimentaires à base de plantes à visée hypnotique .....	99
3.3.1 - Exemples de médicaments à base de plantes à visée hypnotiques.....	100

3.3.2 - Exemples de compléments alimentaires à base de plantes à visée hypnotiques .....	101
4 - L'aromathérapie .....	102
4.1 - Huiles essentielles ayant un intérêt .....	102
4.2 - Comment les utiliser ? .....	102
4.3 - Efficacité de l'aromathérapie dans l'insomnie .....	102
4.4 - Risque de l'aromathérapie .....	113
4.5 - Population cible et posologie .....	114
5 - L'homéopathie .....	114
5.1 - Souches homéopathiques ayant un intérêt dans l'insomnie .....	115
5.2 - Efficacité de l'homéopathie dans le traitement de l'insomnie .....	115
5.3 - Risques .....	126
5.4 - Population cible et posologie .....	126
III) Choix du traitement hypnotique selon le besoin et le profil du patient .....	128
IV) DISCUSSION ET CONCLUSION .....	129
V) BIBLIOGRAPHIE .....	132
VI) ANNEXES .....	138

## I) INTRODUCTION

Selon l'INSERM, en 2017, 15 à 20 % des Français seraient atteints d'insomnie, dont 50% d'entre eux par une forme sévère (1). Lors d'apparition de troubles du sommeil, le patient cherche régulièrement un soutien auprès de son pharmacien, il en va de notre devoir de bien l'informer, de le diriger vers le traitement adapté et de le sensibiliser aux risques liés à l'automédication de certains médicaments et compléments alimentaires. Le risque de dépendance, de tolérance et d'effet rebond à l'arrêt liés aux apparentés aux benzodiazépines et aux antihistaminiques tels que la doxylamine sont également un problème de santé publique majeur (2). En effet, les règles de bon usage de ces traitements sont rarement respectées que ce soit la durée de traitement ou même la posologie. Il est donc également primordial de repérer les signes de mésusages et de guider le patient vers une amélioration de la qualité de son sommeil, sans risque pour sa santé.

Cependant, les besoins des patients atteints d'insomnie sont variés, il est nécessaire de simplifier la dispensation au comptoir à l'aide des outils que l'on a aujourd'hui à notre disposition ainsi que de nos connaissances. Nous n'explorons pas les conseils non pharmacologiques dans ce travail. Ainsi, en cas d'insomnie persistante non résolue par nos conseils, il sera nécessaire de rediriger le patient vers son médecin traitant, son psychiatre ou psychothérapeute.

Cette thèse bibliographique aura pour objectif de définir la démarche à adopter pour aider le patient à choisir le traitement non listé le plus adapté afin de traiter son insomnie.

La méthodologie utilisée pour recueillir les données se base principalement sur de la recherche bibliographique. Les bases de données « PubMed », « Science Direct » et « Google Scholar » ont principalement servi à cette recherche. L'outil « Zotero » a permis de gérer les références bibliographiques et la retranscription de la bibliographie.

Dans cette thèse, nous abordons le sujet des hypnotiques, en examinant en détail leur utilisation, leur efficacité et leurs risques. Nous débutons par une définition approfondie du sujet, comprenant une exploration de ce qu'est un hypnotique et une liste exhaustive des hypnotiques disponibles sans ordonnance. Ensuite, nous

présentons les différents types d'hypnotiques non listés disponibles en officine, en mettant l'accent sur la mélatonine (la sécrétion endogène, l'impact de l'hygiène de vie et la mélatonine exogène), la doxylamine, la phytothérapie, l'aromathérapie et l'homéopathie. Chaque type est analysé avec sa présentation, son mode d'action, son administration, son efficacité, ses risques et la population-cible. Après avoir passé en revue les options disponibles, nous explorons dans quelle mesure le choix du traitement hypnotique peut être influencé par les besoins spécifiques et le profil individuel du patient. Enfin, nous concluons cette thèse par une discussion sur les implications de nos découvertes et les recommandations pratiques pour les professionnels de santé.

## II) ETUDES DES CAS DE LA LITTERATURE

### I) Définition du sujet

#### 1 - Qu'est-ce qu'un hypnotique ?

Un hypnotique est une substance favorisant l'apparition du sommeil ou le maintien sur une plus longue durée (2).

Les hypnotiques sont divisés en deux catégories, ceux qui sont listés et ceux qui ne sont pas listés (2).

Parmi les hypnotiques listés, les principales molécules utilisées sont les benzodiazépines et apparentés aux benzodiazépines. Ces molécules présentent cependant plusieurs inconvénients, les principaux étant :

- Le patient traité présente rapidement une tolérance physique et psychique, une dépendance apparaît avec nécessité de majoration des doses sur le long terme (pour conserver l'efficacité initiale). On observe une diminution de l'efficacité en 2 à 4 semaines (2).
- Des phénomènes de rebonds (de l'insomnie) sont également observés lors de l'arrêt du traitement (il est donc nécessaire de pratiquer une réduction progressive de la posologie pour réussir à arrêter le traitement sans ressentir les effets du sevrage) (2).
- Les effets résiduels diurnes sont fréquents (sommolence dans la journée) avec des vertiges, une sédation et plus particulièrement un risque de chute important (attention chez les sujets âgés) (2).

La prescription de ces traitements doit être limitée dans le temps (4 semaines maximum) (2). En effet, la HAS a estimé que le rapport bénéfices/risques n'était pas intéressant au-delà de 4 semaines de traitements (leur prescription sera donc utile seulement en cas d'insomnie de courte durée ou de durée intermédiaire) (3).

Selon le Vidal, cette catégorie de traitement est prescrite sous avis médical, le médecin étant le seul pouvant prescrire ces classes médicamenteuses. Il sera possible pour le pharmacien, de délivrer un certain nombre de traitements non listés pour les troubles mineurs du sommeil (ou dans certains cas de troubles sévères pour aider à

l'arrêt progressif des traitements). Ces traitements ne seront cependant pas remboursés (3).

## **2 - Liste des hypnotiques dispensés sans ordonnance**

Parmi la liste des hypnotiques dispensés sans ordonnance, nous retrouvons :

- La mélatonine (à dose inférieure à 2 mg par prise)
- Certains antihistaminiques (doxylamine)
- Certains médicaments et compléments alimentaires à base de plantes
- Certaines huiles essentielles utilisées en aromathérapie
- Certains oligo-éléments
- Certaines souches homéopathiques

## **II) - Présentation des différents hypnotiques non listés disponibles en officine**

### **1 - La mélatonine à dose inférieure à 2 mg par prise**

#### **1.1 - Mélatonine endogène**

##### **1.1.1 - Synthèse**

Yvan Touitou, professeur à la faculté de médecine Pitié-Salpêtrière et praticien hospitalier émet l'hypothèse que la mélatonine est une hormone sécrétée par notre organisme, principalement par la glande pinéale (également appelée épiphyse) mais également par la rétine.

Sa synthèse (Figure 1) commence par la captation du tryptophane (un acide aminé retrouvé dans l'alimentation) par les cellules du parenchyme épiphysaire (tissu de l'épiphyse), puis sa transformation en 5-hydroxytryptophane. Celle-ci est ensuite décarboxylée en 5-hydroxytryptamine (également appelée sérotonine). La sérotonine sera ensuite acétylée (par la N-acétyl-transférase ou NAT) en N-acétylsérotonine qui, elle-même, sera méthylée (par la 5-hydroxy-indole-O-méthyltransférase ou 5-HIOMT) en mélatonine (N-acétyl-5-méthoxysérotonine) (4).

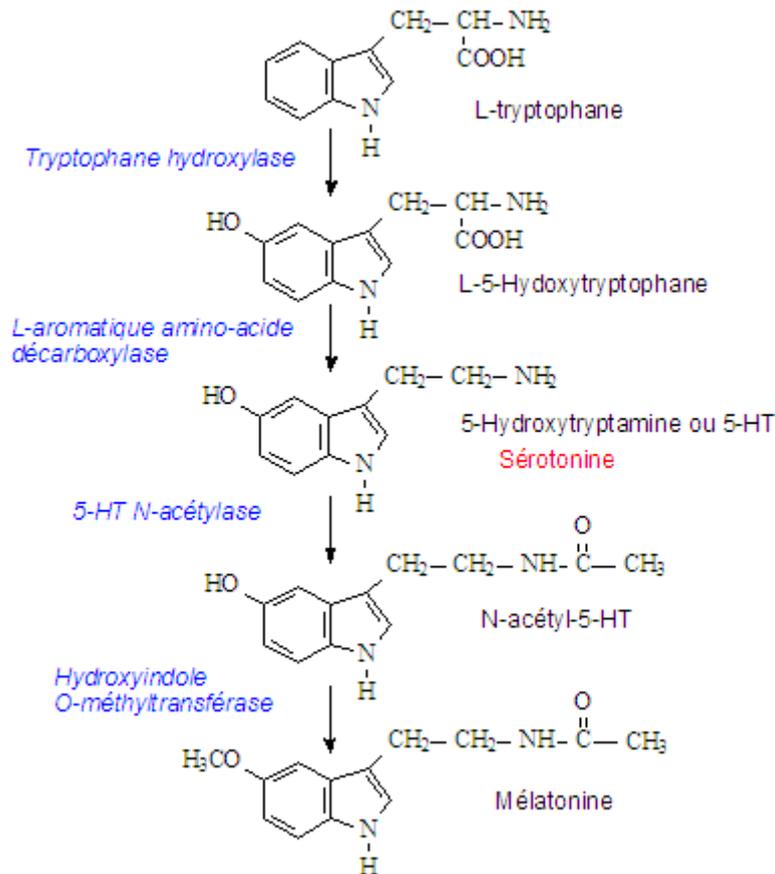


Figure 1 : Biosynthèse de la sérotonine et de la mélatonine à partir du tryptophane (5)

### **1.1.2 - Mode d'action**

D'après le centre de médecine du sommeil CENAS, le principal rôle de la mélatonine est d'émettre un signal dans l'induction du sommeil. Elle présente un intérêt dans la régulation circadienne du sommeil (fonctions cycliques de notre corps déterminées par l'horloge interne sur 24 heures). Cette horloge circadienne se trouve dans l'hypothalamus (au niveau du noyau suprachiasmatique, base de l'hypothalamus) (6).

La mélatonine agit sur les récepteurs MT1, MT2 et MT3. Ce sont des récepteurs distribués de manière ubiquitaire dans notre organisme, mais plus particulièrement dans le système nerveux central et le système vasculaire. Ils sont présents au niveau des noyaux supra chiasmatiques (pour MT1), au niveau de l'hippocampe et du cervelet (MT1 et MT2). Les récepteurs MT1 et MT2 ayant une haute affinité avec la mélatonine, sont impliqués dans le contrôle des rythmes circadiens tandis que le récepteur MT3 présente une moins bonne affinité et possède un rôle plus énigmatique (7).

Cette mélatonine a donc une action sur de nombreuses fonctions régulées par l'horloge circadienne dont : la température de notre corps (la diminution de la température interne facilitant l'endormissement), la sécrétion de cortisol (la sécrétion de cortisol conditionnant le réveil matinal) et le rythme veille/sommeil (Figure 2) (7).

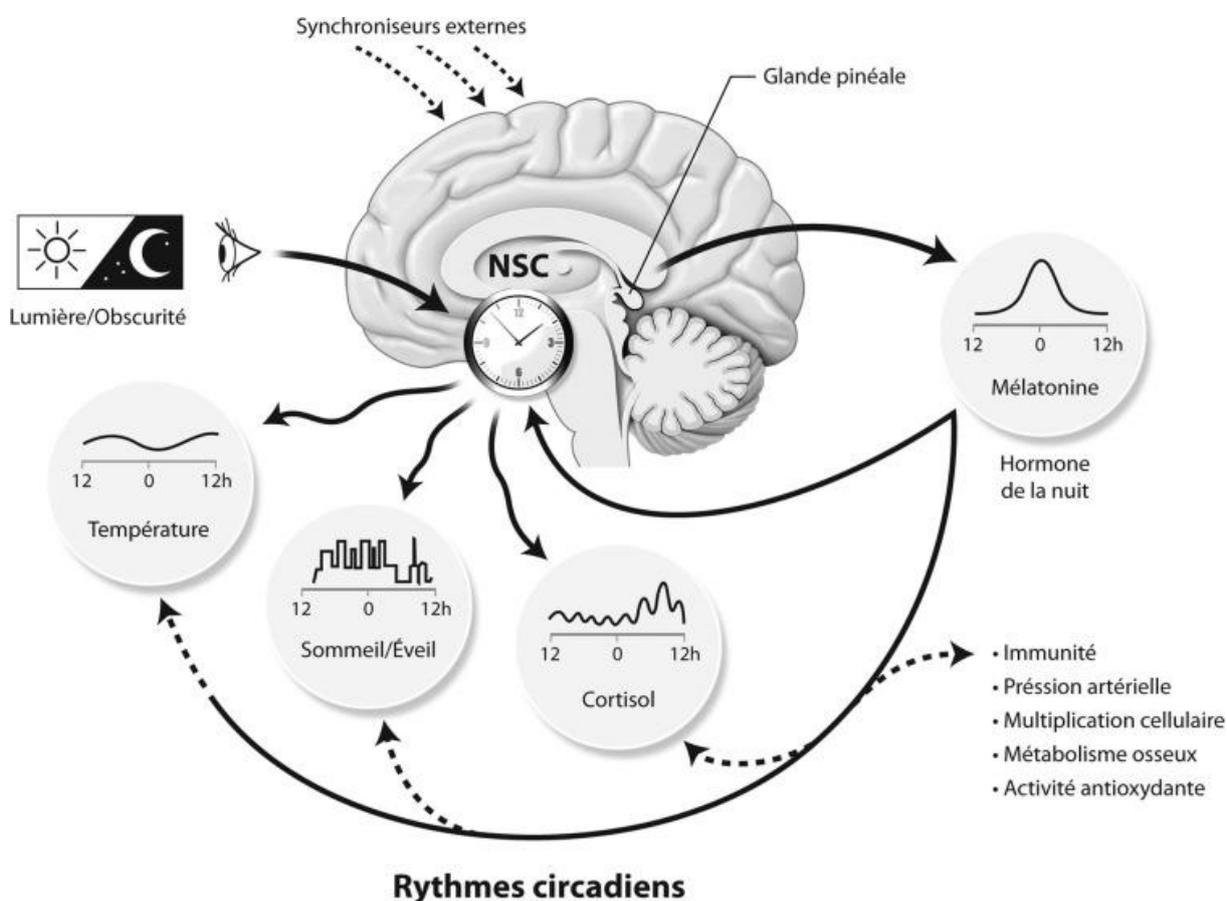


Figure 2 : Régulation de la sécrétion de mélatonine par la glande pinéale ; relation avec les rythmes saisonniers et circadiens. NSC : noyaux suprachiasmatiques

La température interne sera au maximum en fin d'après-midi. S'ensuit alors une baisse progressive durant la nuit favorisant l'installation du sommeil (les valeurs les plus basses sont retrouvées entre 2 et 6 heures du matin et favorisent le maintien du sommeil).

Cette baisse de température est favorisée par la mélatonine grâce à la vasodilatation des vaisseaux périphériques (ce qui favorise la perte thermique) (7).

### 1.1.3 - Les facteurs agissant sur la sécrétion

De nombreux facteurs appelés « synchroniseurs externes » influent sur le cycle de sécrétion de la mélatonine. En règle générale, la sécrétion de mélatonine augmente vers 21 heures et présente un pic vers 2 à 4 heures du matin (phase de sommeil profond). Cette sécrétion peut être dérégulée et une des principales conséquences

observées serait le décalage de l'heure d'endormissement de l'individu touché par ce dérèglement (6).

#### 1.1.3.1 - Alternance de la luminosité et de l'obscurité

Les enzymes NAT et 5-HIOMT, principaux facteurs de la synthèse de mélatonine à partir du tryptophane voient leur activité augmenter à l'obscurité. Ainsi, à l'obscurité, la sécrétion de mélatonine par la glande pinéale sera donc plus élevée (4).

En effet, l'alternance de la lumière et de l'obscurité agit au niveau du tractus rétino-hypothalamique. L'information lumineuse est transmise par les cellules ganglionnaires de la rétine contenant un pigment appelé la mélanopsine. Cette information lumineuse voyage vers le noyau supra chiasmatique, pour arriver au final jusqu'à la glande pinéale. La glande pinéale recevant cette information va ensuite réguler la sécrétion de la mélatonine qui aura alors les différents effets cités précédemment.

Le lux est une unité de mesure de l'éclairement lumineux (symbolisé « lx » ). L'exposition à une lumière de forte intensité (2000-2500 lx) pendant 2 heures (2 à 4 heures) supprimerait complètement la sécrétion nocturne de mélatonine. On observe également un effet modeste mais significatif à 50-300 lx (lumière domestique, l'ordinateur émet une lumière à une intensité de 50 lx). Ainsi une exposition lumineuse dans la nuit décalerait la sécrétion de mélatonine sur le matin (7).

#### 1.1.3.2 - Lumière bleue

La mélanopsine présente un spectre d'absorption maximal de lumière vers 480 nm. Cela correspond à la lumière bleue. Une longueur d'onde de 480 nm, et donc, une exposition à la « lumière bleue » est le facteur le plus efficace pour bloquer la sécrétion de la mélatonine (7).

#### 1.1.3.3 - L'âge

Environ 20 à 50 % des personnes de plus de 65 ans présentent un sommeil de moins bonne qualité (durée du sommeil diminuée, éveils nocturnes plus fréquents et plus longs, siestes dans l'après-midi...). En effet, une des principales causes de cette diminution de la qualité du sommeil est la diminution de la sécrétion de mélatonine avec l'âge (décalée dans le temps, donc cela retarde l'endormissement). Des altérations des noyaux suprachiasmatiques (siège de l'hormone biologique) peuvent également expliquer cet impact sur le sommeil (8).

On observe chez les sujets âgés une désynchronisation entre la sécrétion de la mélatonine et la température du corps (7). En effet, avec l'âge, le point de température le plus bas (appelé « nadir ») de notre organisme est retardé. La sécrétion de cortisol est également avancée chez le sujet âgé, ainsi cela peut expliquer les réveils particulièrement matinaux chez cette tranche de la population (8).

Une étude a porté sur 4 groupes d'individus et sur leur concentration urinaire de mélatonine (le métabolite principal de la mélatonine appelé 6-sulfatoxymélatonine) : un groupe de huit patients vivant de manière indépendante et souffrant d'insomnie (âge moyen de 73,1 ans), un groupe de 15 patients souffrant d'insomnie et ayant vécu au minimum 6 mois dans une maison de retraite (âge moyen de 82,1 ans), un groupe de 25 patients âgés sans troubles du sommeil vivant de manière autonome (âge moyen de 71,4 ans) et un groupe de 12 jeunes hommes sans troubles du sommeil (âge moyen de 24 ans). Cette études montrent un pic d'excrétion de 6-sulfatoxymélatonine chez les sujets âgés inférieur de 49 % par rapport à celui des jeunes. Cela nous amène à penser qu'une baisse potentielle de la sécrétion de mélatonine pourrait survenir avec l'âge (9).

#### 1.1.3.4 - L'alcool

Lors d'une alcoolisation aiguë chez le rat, une augmentation du taux de sérotonine et une diminution du taux de mélatonine sont observées. Ce serait dû, selon les auteurs, à une inversion du rythme circadien de la mélatonine. En observant d'un peu plus près l'activité nocturne chez un rat alcoolisé, l'activité de la NAT est retardée par rapport au rat non alcoolisé. Il y aurait également une diminution de l'enzyme NAT ce qui diminuerait également la synthèse de mélatonine.

Une étude a porté ensuite sur les effets de l'alcoolisation chez neuf volontaires sains comparés à un groupe sans alcoolisation. L'alcool est administré par voie orale (0,5 g/kg et 1 g/kg) à 19h30. A 00h00, la sécrétion de mélatonine est diminuée de 41 % par rapport au groupe sans alcool. A 1h00, elle est diminuée de 33 % et cette inhibition continue encore à 2h du matin (10).

#### 1.1.4 - Hygiène du sommeil

Le premier conseil à apporter au comptoir avant de se diriger sur une complémentation avec ou sans ordonnance reste le rappel des règles hygiéno-

diététiques. En effet, un suivi rigoureux de ces règles permet de stabiliser son horloge biologique et de réguler la sécrétion endogène de mélatonine.

Pour cela, l'institut national du sommeil et de la vigilance rappelle 10 recommandations pour avoir un sommeil de bonne qualité (11) :

- Avoir des heures de lever et de coucher régulières pour réguler son rythme circadien (son horloge biologique interne).
- Respecter son rythme et ses besoins de sommeil. Chacun a des besoins différents en matière de sommeil. Il faut donc également éviter les privations de sommeil, lorsque l'on se sent fatigué, mieux vaut aller se coucher.
- S'exposer à la lumière du jour le matin particulièrement pour réguler son horloge biologique interne. L'exposition à la lumière du jour aide à limiter la production de mélatonine et permet donc de maintenir un état d'éveil. L'absence d'exposition le soir à la lumière et plus particulièrement à la lumière bleue favorise la sécrétion de mélatonine et donc l'endormissement.
- Pratiquer une activité physique plusieurs fois par semaine et au minimum 3 à 4 heures avant le coucher. Pratiquer une activité physique permet de réguler l'horloge biologique via la stimulation de la sécrétion d'hormones telles que le cortisol (associé à l'éveil et à la vigilance pendant la journée).
- Limiter la consommation d'excitants (café, thé, coca, boissons énergisantes) et ne plus en prendre après 16h (ou du moins 6 heures avant le coucher). Eviter également les boissons alcoolisées (qui inhibent la synthèse de mélatonine).
- Prendre le dîner pour éviter les faims nocturnes pouvant entraîner des réveils. Eviter les plats trop gras et difficiles à digérer.
- Le soir, plutôt favoriser une activité calme (relaxation, lecture, activités manuelles, musique douce) mais ne pas passer d'une activité trop intense à une activité calme sans respecter un temps de transition.
- Pour s'endormir, l'environnement doit être adapté, pour cela, il faut éteindre les lumières, limiter au maximum les bruits ambiants et respecter une température entre 18 et 20°C dans la chambre (c'est la température idéale pour une bonne sécrétion de mélatonine).

- Eviter bien évidemment l'exposition à la lumière bleue des écrans 1 à 2 heures avant le coucher (smartphone, télévision, tablette et ordinateur). La lumière bleue est le facteur le plus efficace pour bloquer la sécrétion de mélatonine.

- Aller se coucher dès les premiers signes du sommeil (bâillements, paupières lourdes, yeux qui piquent...) mais pas avant. L'objectif est d'aller au lit uniquement pour dormir et de ne pas associer le lit à une autre activité. Si on ne s'endort pas, sortir du lit pour faire autre chose (11).

## **1.2 - Mélatonine exogène**

### **1.2.1 - Présentation**

Les doses administrées de mélatonine vont généralement de 1 à 5 mg. Nous discuterons ici uniquement des doses inférieures à 2 mg par prise, car au-delà, la mélatonine ne se dispensera que sur ordonnance (le Circadin® par exemple est une spécialité non remboursée à base de mélatonine à la dose de 2 mg et dont la délivrance nécessite la présentation d'une ordonnance) (12).

La demi-vie de la mélatonine à libération immédiate est très courte. Lors d'une administration orale, elle est d'environ 30 à 50 minutes. On observe également un premier passage hépatique important (hydroxylé par le cytochrome CYP1A2) et donc une faible biodisponibilité (sans tenir compte de la caractérisation de chaque individu en tant que métaboliseur lent ou rapide). Cette petite précision nous amène à imaginer qu'il serait nécessaire d'administrer des formes à libération prolongée pour observer un effet sur la qualité du sommeil et avoir une sécrétion continue sur la nuit du patient traité (7).

La mélatonine existe donc sous deux formes bien distinctes :

- La forme à libération immédiate
- La forme à libération prolongée (13)

Les compléments alimentaires à base de mélatonine peuvent présenter deux allégations de santé bien particulières (ces allégations de santé ont été autorisées en 2012 par les autorités de santé européennes) :

- Réduire les effets du décalage horaire (en cas d'administration de 0,5 mg de mélatonine par jour le jour du départ et les quelques jours qui suivent)

- Réduire le temps d'endormissement (en cas d'administration de 1 mg de mélatonine par jour) : c'est la principale allégation que l'on retrouve chez les compléments alimentaires à base de mélatonine.

Ils n'ont cependant pas le droit de prétendre à un effet d'amélioration de la qualité du sommeil (14).

### **1.2.2 - Administration**

La mélatonine est administrée généralement par voie orale. Le médicament doit être pris 30 à 60 minutes avant le coucher selon les recommandations usuelles (12).

### **1.2.3 - Efficacité**

Un des problèmes majeurs concernant les recherches sur l'efficacité de la mélatonine dans les troubles du sommeil reste la mesure des concentrations sanguines. En effet, les techniques de mesures actuellement disponibles ne sont pas d'une grande précision, la cause étant la faible concentration de mélatonine dans le sang. Elle serait extrêmement faible dans la journée (environ 2 pg/mL) et deviendrait plus haute pendant la nuit (environ 100 pg/ml). On dit donc que ce niveau de mélatonine est quasiment indétectable durant la journée (15).

Une majorité des études sur l'efficacité de la mélatonine contre les troubles du sommeil portent sur l'administration d'une dose de 2 à 5 mg. Cependant, parfois, il nous arrive de trouver des articles mentionnant les prises à dose inférieure nous intéressant dans notre cas (13,16).

Selon une étude chez les enfants et adolescents présentant un syndrome de retard de phase et étant pour la plupart atteints d'un trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité, l'administration de mélatonine à libération immédiate à la dose de 1 mg, 4 à 6 heures avant l'heure habituelle d'endormissement permettrait d'avancer la période de sommeil. Le syndrome de retard de phase consiste en un décalage permanent de l'heure d'endormissement et de réveil. Pour rentrer plus en détail, le nombre de sujets étudiés dans ce groupe était de 21. Ils avaient entre 14 et 19 ans et recevaient une dose de mélatonine à libération immédiate opposée à une dose de placebo entre 16h30 et 18h00. En effet, l'essai se fait de manière randomisée en crossover, cela signifie que chaque patient se verra administré de la mélatonine sur une période et un placebo sur une autre période (cf annexe 1 : essai randomisé

crossover). La durée de l'étude était de 6 jours. Le résultat de l'étude montre une heure d'endormissement avancée en moyenne de 68 minutes, un temps de sommeil allongé de 62 minutes et une augmentation de l'amplitude de sécrétion de la mélatonine lors de la prise de mélatonine à libération immédiate (13).

Des études porteront ensuite sur des adultes atteints d'un syndrome de retard de phase. L'étude portant sur la prise de mélatonine à une dose de 0,5 mg comporte 116 sujets (ayant environ  $28,3 \pm 10$  ans). Associée à la prise de mélatonine à libération immédiate, les sujets bénéficieront d'une thérapie cognitivo-comportementale. Les résultats seront opposés à la prise d'un placebo associée également à une thérapie cognitivo-comportementale. En effet, l'essai se fait de manière randomisée en parallèle, cela signifie que chaque sujet se verra administré soit de la mélatonine soit un placebo (cf annexe 2 : essai randomisé parallèle). Les prises de traitements et thérapies se pratiquaient 60 minutes avant l'heure souhaitée d'endormissement. La durée de l'étude était de 4 semaines. Au final, cette étude montre une avancée de l'heure d'endormissement de 34 minutes et une amélioration de l'efficacité du sommeil durant le premier tiers de la nuit lors de la prise de mélatonine (13).

Pour résumer ces études, quel que soit l'âge des sujets étudiés, la prise de mélatonine à libération immédiate a permis une avancée de l'heure d'endormissement (un effet soporifique est également observé, mais plus particulièrement pour les doses plus élevées qui ne nous intéressent pas dans le cadre de nos recherches) (13).

Enfin, Ait Abdellah et ses coll. ont réalisés une étude sur la biodisponibilité de la mélatonine après administration d'un comprimé à libération prolongée par voie orale (Chronobiane LP) opposée à une pulvérisation par un spray sublinguale contenant de la mélatonine à libération immédiate (Chronobiane immédiat).

La mélatonine à libération prolongée aurait, selon les auteurs de cette étude, pour effet d'imiter le plateau observé avec la sécrétion endogène de mélatonine. La mélatonine à libération immédiate, aurait-elle pour effet de favoriser l'apparition d'un pic de mélatonine précoce avec un effet de premier passage hépatique réduit grâce au passage de la mélatonine par les veines ranines situées sous la langue.

Ils mesureront également le taux de métabolite 6-SMT (6-sulfatoxymélatonine plasmatique), indice majeur de la transformation hépatique de la mélatonine.

L'intérêt porté à cette étude réside dans le fait que la seule allégation de la mélatonine disponible dans les compléments alimentaires et de « réduire le temps d'endormissement » et cela uniquement lorsqu'elle est dosée à minima à 1 mg par portion.

Chronobiane LP contient 1,9 mg de mélatonine à libération prolongée. Le spray Chronobiane Immédiat permet l'administration de 1 mg de mélatonine à libération immédiate pour 2 pulvérisations sublinguales.

L'étude est croisée et à répartition aléatoire menée dans un seul centre. Les 14 sujets étaient tous des hommes âgés de 18 à 45 ans en bonne santé (sans pathologie chronique et ne prenant aucun médicament avant et pendant l'étude).

Il a été choisi de mener l'étude uniquement sur des hommes car il existerait une différence dans la pharmacocinétique de la mélatonine entre les deux sexes (16).

L'étude était divisée en 3 visites :

- La 1<sup>ère</sup> visite était une visite de dépistage, où ils évaluaient l'état de santé général du sujet pour l'inclure ou non à l'étude. Si le sujet était inclus, une randomisation était faite pour déterminer dans quel ordre il allait recevoir les compléments alimentaires pour les deux prochaines visites. Il fallait une période de minimum 5 jours entre 2 visites. Un certain nombre de règles étaient fixées pour éviter d'impacter les valeurs mesurées aux deux visites suivantes :

→ 2 jours avant chaque visite, éviter les aliments riches en mélatonine ou en tryptophane (qui est un précurseur de la mélatonine)

→ Ne pas pratiquer d'exercice physique prolongé et intense 1 jour avant chaque visite.

→ Tout le monde devait prendre le même petit déjeuner le jour des visites 2 et 3, cela 2 heures avant la prise du complément alimentaire (soit à 7 heures du matin).

→ Il fallait exclure le thé, le café, le maté ou toute boisson énergisante.

- Pour la 2<sup>ème</sup> et la 3<sup>ème</sup> visite, des échantillons de sang étaient prélevés 15 minutes avant la prise du complément alimentaire, cela correspondait à la ligne de base.

Le complément alimentaire était ensuite pris à 9 heures. Les sujets avaient alors soit une pulvérisation de Chronobiane Immédiat sous la langue (notée IR), soit une prise d'un comprimé de Chronobiane LP avec un verre d'eau (notée PR).

Après la prise du complément alimentaire, une prise de sang était effectuée toutes les 10 minutes jusqu'à T60 (soit 1h après la prise du complément alimentaire), ensuite

une prise de sang était effectuée toutes les 30 minutes de T60 à T240 puis une toutes les 60 minutes de T240 à T420 ou T540.

Les sujets recevaient une collation standardisée à 14 heures.

A l'aide de la mesure de base, il a été possible de calculer l'augmentation du métabolite mais aussi l'augmentation de l'ASC (l'aire sous la courbe) à laquelle la valeur de base T-15 aurait été soustraite.

Chez deux sujets, les paramètres pharmacocinétiques de la forme LP pour l'un et immédiat pour l'autre n'ont pas pu être analysés (16).

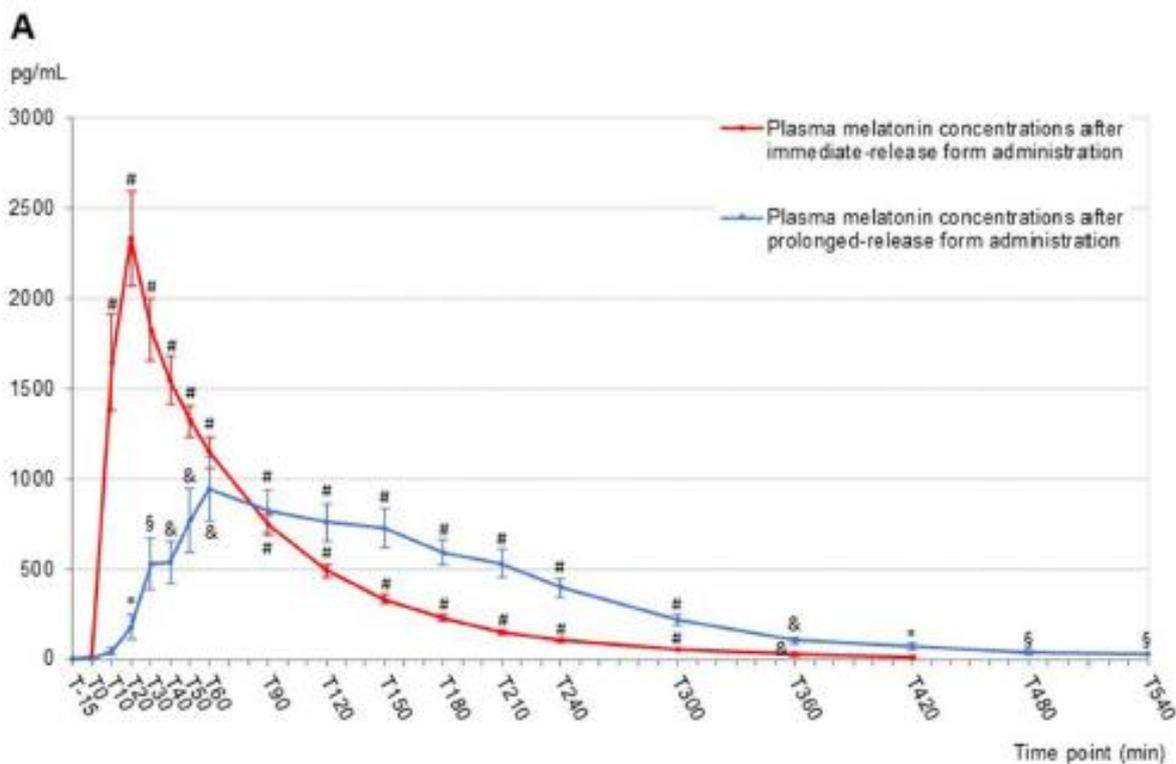


Figure 3 : Évolution des concentrations de mélatonine plasmatique (moyenne  $\pm$  écart-type) au fil du temps après l'administration d'une dose unique d'une forme à libération immédiate (spray sublingual 1 mg) et d'une forme à libération prolongée (comprimé 1,9 mg) chez des volontaires sains.

Au vu des mesures de la mélatonine plasmatique (Figure 3), on observe que la forme à libération prolongée entraîne une augmentation progressive de la concentration en mélatonine avec une valeur maximale obtenue 1 heure après la prise tandis que la forme à libération immédiate entraîne une augmentation plus franche et plus rapide avec une valeur maximale obtenue 20 minutes après la prise et deux fois plus élevée qu'avec la forme à libération prolongée ( $1151 \pm 565$  pg/mL contre  $2332 \pm 950$  pg/mL,  $p < 0,001$ ).

Cependant, comme l'on pourrait l'imaginer, la chute de la mélatonine plasmatique est beaucoup plus rapide lors de la prise de la mélatonine à libération immédiate en comparaison à celle de la mélatonine à libération prolongée.

On peut ajouter qu'avec la forme à libération immédiate, on a une concentration globale quasi-équivalente à la dose doublée de mélatonine obtenue par le comprimé (1 mg dans les deux pulvérisations de spray sublinguale contre 2 mg pour le comprimé) observée grâce à l'air sous la courbe qui est du même ordre de grandeur ( $3070 \pm 1452$  pg·h/mL pour la forme à libération prolongée versus  $2903 \pm 867$  pg·h/mL pour la forme à libération immédiate). Cela montre qu'avec la voie sublinguale, la baisse de la métabolisation permet une concentration en mélatonine plus élevée et qu'une dose de 1 mg équivaldrait à une dose de 2 mg en comprimé (16)

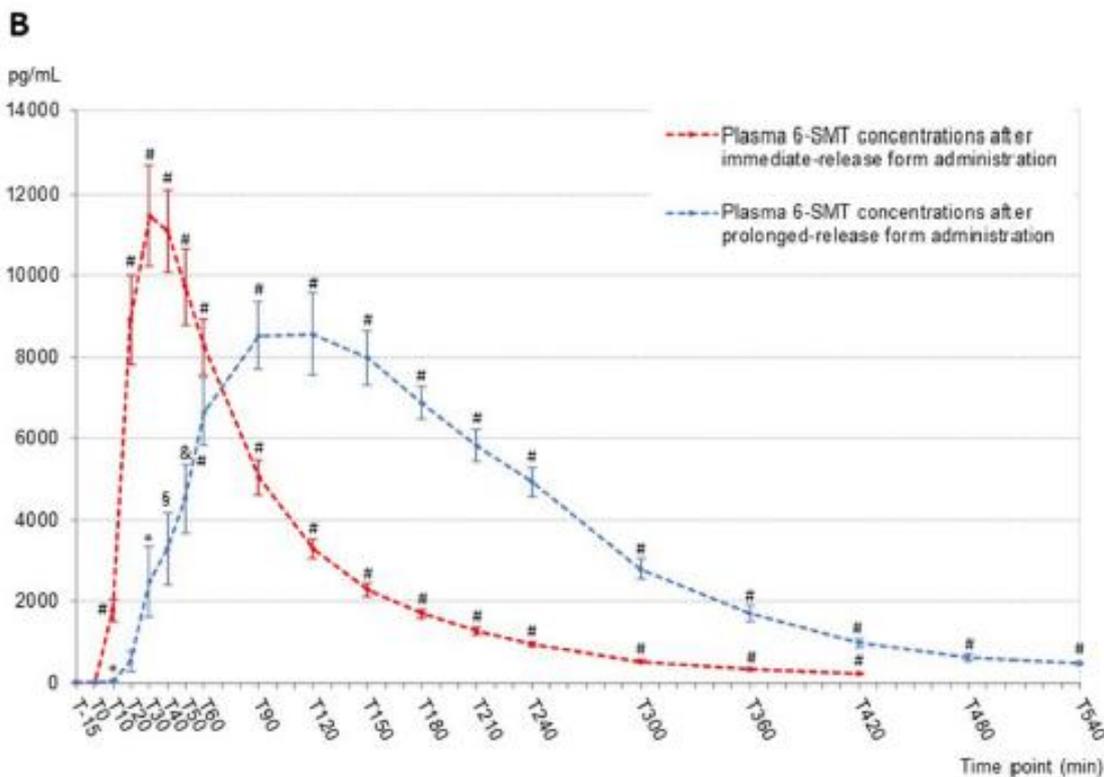


Figure 4 : Évolution des concentrations de 6-sulfatoxymélatonine plasmatique (moyenne  $\pm$  écart-type) au fil du temps après l'administration d'une dose unique d'une forme à libération immédiate (spray sublingual 1 mg) et d'une forme à libération prolongée (comprimé 1,9 mg) chez des volontaires sains

Pour le métabolite 6-SMT plasmatique (Figure 4), on observe les mêmes cas de figure avec une valeur maximale obtenue au bout de 97,5 minutes environ avec la forme à libération prolongée et au bout de 36,7 minutes environ avec la forme à libération immédiate.

L'air sous la courbe est également moins élevé pour la forme à libération immédiate ( $18815 \pm 4224$  pg·h/ml) que la forme à libération prolongée ( $31967 \pm 6554$  pg·h/ml), cela montre une transformation hépatique moindre avec la forme à libération immédiate expliquée par l'absence de premier passage hépatique (passage par les veines ranines).

La persistance d'une concentration importante du métabolite avec la forme à libération immédiate serait expliquée par la saturation du passage transmuqueux de

la mélatonine, entraînant l'ingestion de l'excès de mélatonine, qui a finalement été soumis au premier métabolisme hépatique (16)

Tableau 1 : Paramètres pharmacocinétiques de la mélatonine et du 6-SMT après administration d'une dose unique d'une forme à libération immédiate (forme IR ou immediate-release form ; spray sublingual 1 mg) ou d'une forme à libération prolongée (forme PR ou prolonged-release tablet ; comprimé 1,9 mg) chez des volontaires sains.

Parameter	PR form Mean ± SD	IR form Mean ± SD	p-Value
<b>Plasma melatonin</b>			
$C_{max}$	1151 ± 565 pg/mL.	2380 ± 950 pg/mL.	< 0.001
$T_{max}$	64.2 ± 44.2 min	23.3 ± 6.5 min	< 0.001
$T_{1/2}$	133.3 ± 43.1 min	47.5 ± 19.6 min	< 0.001
$AUC_{0-540}$ , $AUC_{0-420}$	3070 ± 1452 pg · h/mL.	2903 ± 867 pg · h/mL.	NS
<b>Plasma 6-SMT</b>			
$C_{max}$	9395 ± 2894 pg/mL.	12776 ± 3541 pg/mL.	< 0.01
$T_{max}$	97.5 ± 40 min	36.7 ± 12.3 min	< 0.001
$T_{1/2}$	180 ± 69.7 min	63.3 ± 15.6 min	< 0.01
$AUC_{0-540}$ , $AUC_{0-420}$	31967 ± 6554 pg·h/mL.	18815 ± 4224 pg·h/mL.	< 0.001

Pour résumer, deux formes ont été présentées dans cette étude.

1° La forme à libération immédiate (spray sublinguale) a montré :

- Un pic précoce et élevé de mélatonine plasmatique, mais une chute accélérée comparativement à la forme à libération prolongée.
- Une meilleure absorption de la mélatonine avec moins de métabolisation et donc plus de forme active (grâce à l'absorption sublinguale)

2° La forme à libération prolongée a montré :

- Un pic faible suivi d'un plateau de mélatonine plasmatique avec une décroissance plus lente et plus prolongée au fil du temps.
- Une moins bonne absorption de la mélatonine (par l'effet du premier passage hépatique) (16).

#### **1.2.4 - Risque**

Selon le Vidal, les effets indésirables de la mélatonine sont la somnolence, la fatigue, les maux de tête, les vertiges, un risque de chute (chez les personnes âgées par exemple) et une dépression temporaire (14).

Les prises de mélatonine à la dose de 1 mg chez les enfants et adolescents provoqueraient à 50% des céphalées ainsi qu'une fatigue après la prise. La prise de

mélatonine à dose de 0,5 mg chez les adultes provoquerait des effets comparables à la prise de placebo (sommolence, baisse de libido et sensation vertigineuse) (13).

Selon le CRPV de la région Île de France, plus de 200 cas d'effets indésirables liés à la consommation de mélatonine ont été recensés à l'ANSM entre 1985 et 2016 :

- 43 % d'effets neurologiques (syncope, somnolence, céphalée, convulsion)
  - 24 % d'effets psychiatriques (anxiété et trouble dépressif)
  - 19 % d'effets dermatologiques (rash cutané, éruption maculo-papuleuse)
  - 19 % d'effets gastroentérologiques (vomissements, constipation, pancréatite aiguë)
- (17)

Ils donnent également quelques interactions médicamenteuses qui pourraient favoriser l'apparition de ces effets indésirables en augmentant sa concentration sanguine : cimétidine (antagoniste des récepteurs H2 à l'histamine), antibiotiques de la famille des quinolones (ciprofloxacine, norfloxacine...), fluvoxamine, chlopromazine, contraceptifs oestrogéniques.

Mais il existe également des interactions qui pourraient diminuer sa concentration sanguine : carbamazépine, rifampicine et le tabac (17).

Bien évidemment, en raison de l'addition des effets sédatifs, ils déconseillent l'association de la mélatonine avec : des benzodiazépines (comme bromazepam) et apparentés (comme zolpidem et zopiclone) (17).

La mélatonine pourrait également interagir avec les antihypertenseurs en diminuant leur effet (avec la nifédipine par exemple). Elle peut également potentialiser les effets de certains antiagrégants plaquettaires (aspirine) ou d'anticoagulants (warfarine). Elle peut enfin réduire l'effet d'anti-inflammatoires (corticoïdes) (17).

Dans l'étude organisée par Abdellah et ses coll. en 2023 comparant les paramètres pharmacocinétiques de la forme à libération immédiate et la forme libération prolongée de la mélatonine, 3 effets indésirables ont été recensés, 1 effet indésirable par sujet, chez 3 sujets différents. La forme à libération prolongée a entraîné une soif intense chez un sujet et des maux de tête chez un autre sujet tandis que la forme à libération immédiate aurait entraîné un réveil nocturne chez un sujet participant à l'étude (16).

### **1.2.5 - Population cible et posologie**

Au vu des études citées ci-dessus, la mélatonine à libération immédiate pourrait cibler plus particulièrement les personnes ayant du mal à s'endormir et plus particulièrement les enfants et adolescents ayant un syndrome de retard de phase se caractérisant par un décalage persistant du rythme circadien (ces sujets ont tendance à s'endormir plus tard et donc à se réveiller plus tard que la norme) ainsi que les patients se plaignant d'un trouble du sommeil dû à un décalage horaire.

Elle pourrait également cibler les patients âgés de plus de 65 ans ayant une latence d'endormissement allongée.

Le manque d'études sur la mélatonine dosée à moins de 2 mg à libération prolongée ne nous permet pas de conclure quant à une cible potentielle de celle-ci. Cependant, nous pouvons supposer qu'elle ciblerait particulièrement les patients ayant des réveils nocturnes.

La dose serait alors de 1,9 mg 1 h avant l'heure du coucher. La prise doit être à heure régulière sur une durée minimale de 2 semaines. Il faudra veiller à respecter les règles d'hygiène de vie nécessaires à un sommeil de bonne qualité.

## **2 - La doxylamine**

### **2.1 - Présentation**

La doxylamine est un antihistaminique délivré principalement en pharmacie pour son effet sédatif dans le cadre des insomnies occasionnelles de l'adulte (mais également pour traiter les nausées et vomissements chez la femme enceinte) (18).

### **2.2 - Mode d'action**

La Doxylamine va plus précisément bloquer les récepteurs histaminiques H1. Elle serait 4 fois plus sélective pour ces récepteurs que pour n'importe quel autre récepteur. Il y aurait donc une interaction préférentielle avec les récepteurs H1 par rapport aux autres récepteurs (types muscariniques). Or, c'est bien l'interaction avec les autres récepteurs qui est la cause de l'apparition des effets indésirables. Ainsi, des faibles doses de doxylamine (c'est-à-dire 1 comprimé, soit 15 mg) limiteraient l'apparition des effets indésirables anticholinergiques (19).

### 2.3 - Administration

Le traitement doit être pris 15 à 30 minutes avant le coucher à une dose de 7,5 à 15 mg par jour (parfois 30 mg si nécessité et accord médical) sur une durée maximale de 5 jours (18).

On dit que l'on peut observer un effet hypnotique chez l'adulte à partir de 7,5 mg de doxylamine (19).

### 2.4 - Efficacité

Un des principaux défauts de la doxylamine est l'apparition de la tolérance rapidement après le début de traitement comme pour tous les antihistaminiques de 1ère génération. Des phénomènes de dépendances et de rebonds de l'insomnie à l'arrêt du traitement sont également cités.

L'effet de la doxylamine est majeur dans le dernier tiers de la nuit (pour la prolongation du sommeil), il serait donc intéressant de proposer cette molécule dans ce cadre-là (19).

Une étude datant de 1967 sur 24 sujets provenant d'hôpitaux à Baltimore aux Etats-Unis analyse l'efficacité de la doxylamine comparée à un placebo. Les effets de la prise d'un barbiturique furent également analysés, cependant, nous ne l'intégrerons pas dans notre revue. L'étude se faisait en double aveugle de manière aléatoire, chaque traitement fut donné à chaque patient. 2 patients ont arrêté l'étude après la première nuit. Les 22 patients restants continuèrent l'étude sur 3 semaines.

Sur les 3 semaines, le délai d'endormissement chez les patients ayant pris le placebo était de 123 minutes tandis que pour la doxylamine, il était de 63 minutes pour le dosage à 25 mg et 67 minutes pour celui à 50 mg. Une diminution du délai d'endormissement est donc observée sous doxylamine. Il est également important de préciser que ce délai d'endormissement lors de la première semaine était de 56 minutes pour le dosage à 25 mg et 49 minutes pour le dosage à 50 mg. Cela montre ainsi qu'une tolérance apparaît suite à la première semaine de traitement. L'effet de tolérance est plus important pour la dose de 50 mg (où la différence entre la semaine 1 et 3 est de 18 minutes) que pour la dose de 25 mg (où la différence n'est que de 7 minutes). On ne voit également pas de différence notable entre le délai d'endormissement sous doxylamine 25 mg ou 50 mg. Durant la première semaine, il est notable de préciser que 13 des 22 patients sous placebo ont pris plus d'une heure pour s'endormir contre seulement 4 pour les deux doses de doxylamine.

Ensuite, la durée du sommeil sur les 3 semaines était de 5,63 heures pour les patients sous placebo et de respectivement, 7,41 et 7,27 heures pour ceux sous doxylamine 25 et 50 mg. De la même façon, on observe donc une augmentation de la durée de la nuit des patients traités sous doxylamine sans différence notable entre la dose de 25 et celle de 50 mg. Durant la première semaine, aucun des patients sous placebo ne put dormir plus de 8 heures tandis que 12 patients ont pu sous doxylamine 25 mg et 9 sous doxylamine 50 mg.

Après cela, une étude de satisfaction des patients fut mise en place. Les patients devaient noter leur sommeil entre -1, 0 et 1 (-1 s'il est pire que d'habitude, 0 s'il est identique, 1 s'il est meilleur). Avec le placebo, sur les 3 semaines, le score moyen obtenu était de -0,28. Avec la doxylamine, il était respectivement de +0,02 et de +0,10 (les doses de 25 et 50 mg). Il faut savoir que durant la première semaine, pour le placebo, le score était à -0,18 tandis que pour la doxylamine il était respectivement à +0,32 et +0,23. Cela montre donc une amélioration de la qualité du sommeil principalement sur la première semaine sous doxylamine et une tolérance visible à la 3<sup>ème</sup> semaine.

Cette étude permet donc d'appuyer l'efficacité de la doxylamine sur la diminution du délai d'endormissement, l'augmentation de la durée totale de la nuit de sommeil et sur l'amélioration de la qualité générale du sommeil. Cependant, ces effets sont temporaires et une certaine tolérance au traitement apparaît suite à la première semaine de prise (20).

## 2.5 - Risque

La doxylamine ne doit pas être administrée en cas de glaucome à angle fermé, de risque de rétention urinaire (adénome de la prostate) et chez les enfants de moins de 15 ans. Le traitement serait à risque de provoquer des glaucomes aigus chez les personnes prédisposées de par ses effets atropiniques. Un risque de chute est également à prendre en compte chez certains sujets âgés. En effet, la doxylamine a la particularité d'avoir une demi-vie entre 10 et 16 heures, cela signifie qu'une somnolence diurne peut apparaître en cas de prise de ce traitement. Les principaux effets indésirables observés sont de type atropinique (troubles de l'accommodation, constipation, bouche sèche, palpitations) (19).

Un des problèmes majeurs apparu en officine serait la mauvaise utilisation de cette molécule, en effet, de plus en plus de patients utilisent ce traitement sur une durée supérieure à 5 jours (parfois plusieurs mois). Selon une étude française datant

de 2009, 79 % des patients traités par la doxylamine ne respecteraient pas ces conditions d'utilisation.

Les risques majeurs démontrés lors de prise de doxylamine qui en font un traitement de faible intérêt sur le long terme sont la dépendance, la tolérance et le rebond à l'arrêt du traitement. Une étude menée sur 36 pharmacies ayant interrogé respectivement 12 patients prenant des antihistaminiques H1 montrent qu'environ 47,1% des patients prennent des antihistaminiques sédatifs H1 sur conseil pharmaceutique. Sur 36 patients ayant pris le médicament sur un mois, 26 d'entre eux ont pris la doxylamine quotidiennement (il est pourtant recommandé de ne prendre le traitement que pour une durée maximale de 5 jours et de consulter le médecin si jamais l'insomnie persiste après cela). La tolérance à la doxylamine est démontrée par le rebond de l'insomnie apparu chez 20 des 26 patients ayant arrêté le traitement ou diminué la dose. La dépendance est également démontrée par le fait que 17 patients ont souhaité diminuer la dose sans succès. De plus une patiente de 55 ans a déclaré avoir utilisé quotidiennement de la doxylamine pendant 4 ans pour traiter son insomnie (avec rebond de l'insomnie lors des tentatives de sevrage).

Au vu de ces données, il serait primordial de sécuriser la délivrance de Donormyl® (Doxylamine) dans les officines, par exemple en inscrivant la délivrance sur le dossier pharmaceutique et ainsi vérifier la fréquence d'utilisation par le patient.

Un autre risque est celui lié à la conduite, dans un essai clinique randomisé contrôlé étudiant les effets de la prise d'antihistaminiques sédatifs contre placebo lors d'une simulation de conduite, il a été observé que les antihistaminiques sédatifs altéraient tout autant la performance de la conduite que l'alcool (sans pour autant avoir de somnolence diurne) (21).

## **2.6 - Population cible et posologie**

Au vu des études citées ci-dessus, la doxylamine pourrait cibler les sujets de plus de 15 ans présentant une insomnie passagère et/ou ponctuelle. Cet antihistaminique fonctionne sur tous les aspects de l'insomnie, que ce soit le réveil précoce, le délai avant l'endormissement et les réveils nocturnes.

On parle d'insomnie passagère, car ce traitement ne devrait être pris que sur une durée maximale de 5 jours. Au-delà, comme l'on peut le voir dans les études citées précédemment, un risque de tolérance, de dépendance et d'effet rebond à l'arrêt peut subvenir.

Il faudrait prendre 7,5 à 15 mg de doxylamine 15 à 30 minutes avant l'heure du coucher.

Il est contre-indiqué chez les patients prédisposés aux glaucomes à angles fermés ou à risque de rétention urinaire, chez les enfants de moins de 15 ans et déconseillé chez les personnes âgées.

### **3 - La phytothérapie**

La phytothérapie est une modalité de soins utilisant des plantes ou des produits en contenants. Ce mot vient du grec « phyton » signifiant « plantes » et « therapeia » signifiant « traitement » (22).

#### **3.1 - Plantes principales**

##### **3.1.1 - Valériane**

###### **3.1.1.1 - Présentation**



*Figure 5 : Valériane officinale (23)*

Son nom latin est *Valeriana officinalis* L. surnommée « Valium végétal » (son utilisation en est la cause), elle appartient à la famille des Caprifoliaceae (24).

En thérapeutique, on utilise la racine de valériane soit le rhizome (tige souterraine), les racines et les stolons (ces derniers correspondent à la tige aérienne rampante qui s'enracine en produisant de nouveaux pieds).

L'extrait hydroalcoolique de valériane (renfermant 40 à 70 % d'éthanol) est inscrit à la pharmacopée européenne et présente un usage médical bien établi selon les critères de l'HMPC pour soulager la tension nerveuse légère et les troubles du sommeil.

Les autres formulations quant à elles présentent un usage traditionnel pour soulager les symptômes légers du stress et les troubles légers du sommeil (25).

#### 3.1.1.2 - Constituants

Les constituants principaux de la valériane sont des sesquiterpènes non volatils (acide valérénique et ses dérivés) et des irridoïdes triesters (valépotriates [valtrate et isovaltrate]). Ces substances seraient la source des propriétés sédatives de la plante (23).

#### 3.1.1.3 - Propriétés et Indication

Les activités sédatives et anxiolytiques de la valériane ont été autrefois attribuées aux valépotriates, mais elles seraient dues aux sesquiterpènes (acide valérénique). Les valépotriates sont cytotoxiques et mutagènes, mais sont absents des préparations à cause de leur instabilité. Au vu de cela, les préparations à base de valériane ne présenteront aucun ou peu d'effets toxiques à condition que les valépotriates soient absents (23).

Selon l'EMA, l'absence de valépotriates doit être prouvée par des rapports d'analyse. L'extrait sec de valériane à 40-70% d'éthanol (3 - 7,4 : 1) présente un usage médical bien établi pour le « soulagement des troubles du sommeil ». Ce rapport « 3 - 7,4 : 1 » signifie qu'il faudrait 3 à 7,4 parties de matières végétales pour obtenir 1 partie d'extrait sec (par exemple 3 à 7,4 g de valériane pour obtenir 1 g d'extrait sec). Les autres formulations de valériane sont utilisées traditionnellement pour « l'aide au sommeil » (26).

#### 3.1.1.4 - Administration

Selon l'EMA, pour prétendre à l'usage médical bien établi « soulagement des troubles du sommeil », il faut prendre, par voie orale, 400 à 600 mg d'extrait sec de valériane préparé avec 40-70 % d'éthanol (3 - 7,4 : 1), en une prise 30 minutes à 1

heure avant le coucher avec une première prise au dîner si nécessaire. Il ne faudra pas dépasser 4 prises par jour.

Pour l'usage traditionnel « aide au sommeil », plusieurs modes de préparation sont envisagés : poudre, extrait sec, extrait fluide, teinture et jus pressé. La prise peut se faire par voie orale, par exemple sous forme de tisane mais aussi en bain.

Selon l'EMA, pour l'usage par voie orale, il faudra une prise 30 minutes à 1 heure avant le coucher et une première prise plus tôt au dîner si nécessaire sans dépasser 4 prises par jour. 1 prise correspondrait par exemple à :

- 0,3 g à 2 g de poudre de racine
- 0,3 g à 3 g (1 cuillère à café) de racines divisées, en infusion
- 420 mg d'extrait sec aqueux (4 - 6 : 1)

L'EMA déconseille l'usage de la valériane avant l'âge de 12 ans.

L'administration de valériane devrait être au minimum étendue sur une durée de 2 à 4 semaines pour voir apparaître un effet sur le sommeil (25).

#### 3.1.1.5 - Efficacité

L'acide valérénique inhibe la recapture et simule la libération du GABA (un neurotransmetteur inhibiteur présent dans le système nerveux, il régule l'excitabilité neuronale). Il inhibe la GABA-transaminase et le catabolisme du GABA.

Les sesquiterpènes et valépotriates retrouvés dans la valériane se lient aux récepteurs aux benzodiazépines qui sont des récepteurs GABA-A, cela entraîne une réduction de l'activité neuronale et une sensation de relaxation et de somnolence (23).

Nous nous portons ensuite sur une étude en double aveugle de 14 sujets séparés en deux groupes parallèles (avec 8 sujets assignés au groupe traité par la valériane et 6 dans le groupe ayant reçu le placebo). Ces 14 sujets étaient toutes des femmes âgées en moyenne de 62 ans considérées comme « mauvaises dormeuses » selon des critères bien définis. Les patientes devaient arrêter toute consommation d'hypnotiques ou sédatifs deux semaines minimum avant le commencement de l'étude (dépistage à l'appui) (27).

Le sommeil, dans cette étude a été analysé de deux manières :

- De manière objective → enregistrements polysomnographiques effectués chaque semaine avec à chaque fois pour chaque sujet une nuit d'adaptation et deux nuits d'études chacune à une semaine d'intervalle. Il y a donc la nuit d'adaptation N0, la nuit

où le patient reçoit la première dose N1 et la nuit après les 7 jours où le patient a reçu des doses journalières.

- De manière subjective → questionnaires et agendas du sommeil (27)

L'étude s'est déroulée comme ceci :

- Pendant 8 jours, des comprimés à base d'extraits secs de valériane ont été administrés.

- Au cours de la deuxième nuit (N1), 3 comprimés d'extraits sec de valériane ont été administrés une heure avant l'enregistrement polysomnographique.

- Au cours des 7 jours suivants, les 3 comprimés à base de valériane ont été pris 3 fois par jour au moment des repas (soit 9 comprimés en tout), et un enregistrement est à nouveau effectuée à la nuit N2 (27).

Après analyse des résultats, nous pouvons observer une augmentation du temps de sommeil de plus de 50 minutes pour les patients traités par la valériane après la semaine de traitement (passage de 319,3 minutes à N0 à 367,4 minutes à N1 et 370,8 minutes à N2). Tandis que pour les patients du groupe placebo, cette augmentation est de l'ordre des 30 minutes (passage de 362,1 à N0 à 345,3 à N1 et 389,4 à N2).

On observe cependant une non-homogénéité entre les deux groupes à la nuit N0 que ce soit de l'ordre du temps de sommeil total, mais également des autres paramètres étudiés (27).

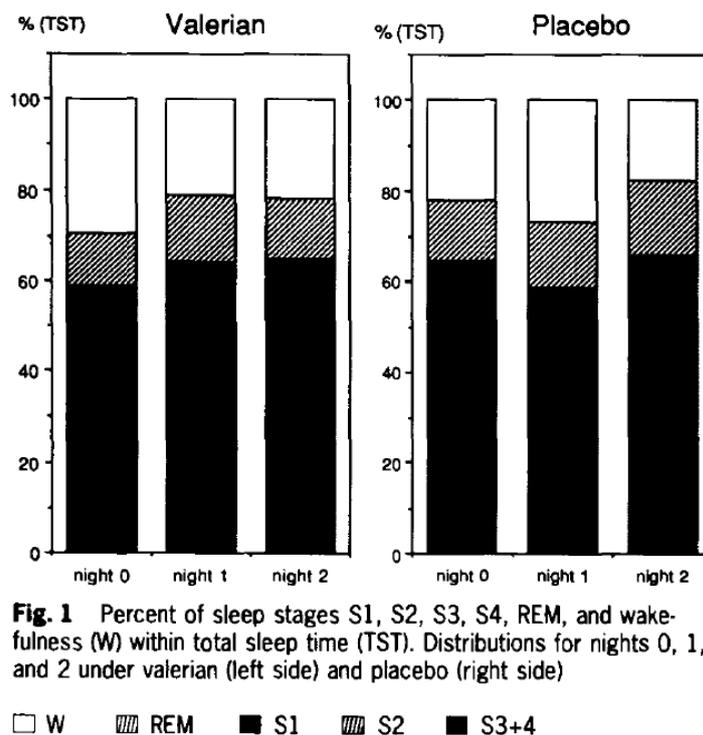
Ensuite, dans cet article, nous retrouvons un graphique très parlant, celui-ci montre le pourcentage des temps pour les différentes phases de la nuit et des temps passés éveillés par rapport au temps total dans le lit (Figure 4). On voit une augmentation entre la nuit N0 et N1 pour les patients du groupe valériane cependant, entre la nuit N1 et N2, les valeurs restent plutôt constantes.

Tandis que dans le groupe placebo, on observe un sommeil moins long à la nuit N1 qui remonte cependant à la nuit N2 à une valeur plus ou moins proche de la nuit N0 (27).

On se rend donc bien vite compte que cette étude comporte diverses lacunes qui empêchent une interprétation optimale des résultats :

- L'échantillon est trop petit.

- Les patients ne sont pas bien dispersés entre les deux groupes.
- La durée de l'étude est trop courte, car selon l'usage, la valériane devrait être utilisée au minimum sur 2 semaines pour commencer à observer une réelle efficacité (27).



**Fig. 1** Percent of sleep stages S1, S2, S3, S4, REM, and wakefulness (W) within total sleep time (TST). Distributions for nights 0, 1, and 2 under valerian (left side) and placebo (right side)

□ W    ▨ REM    ■ S1    ▩ S2    ■ S3+4

Figure 6 : Distribution du temps total passé au lit (entre la phase d'éveil, la phase 1, 2, 3 et 4 du sommeil) dans le groupe placebo et valériane

Une étude suisse a ensuite testé trois échantillons différents : un extrait aqueux de valériane (contenant 400 mg de valériane), une préparation commerciale contenant de la valériane (Hova®) et un placebo composé de sucre brun moulu (28).

En Suisse, il y a plusieurs sédatifs vendus librement et contenant de la valériane, mais aucun ne contient que de la valériane seule. La préparation commerciale Hova® testée contenait 60 mg d'un extrait de valériane et 30 mg d'un extrait de fleur de houblon dans un comprimé (28).

Cette étude suisse a impliqué 128 volontaires (72 hommes et 56 femmes) qui ont rempli un questionnaire décrivant leurs habitudes de sommeil avant de recevoir neuf sachets contenant trois types de pilules (trois placebos, trois valériane et trois Hova®), identifiés uniquement par un numéro de code. Les volontaires ont été invités à prendre un sachet de pilules une heure avant de se coucher les nuits non-consécutives et ont rempli un questionnaire post-sommeil le lendemain matin. L'attribution des différents sachets était faite de manière aléatoire (28).

Les participants ont été interrogés sur la durée qu'il leur fallait pour s'endormir par rapport à leur habitude de sommeil et s'ils trouvaient que leur temps d'endormissement était plus court, aussi court ou plus long que d'habitude (Figure 7). Les résultats montrent que 23 % des participants ont signalé une latence de sommeil plus courte que d'habitude avec le placebo. Avec la valériane, 37 % des participants ont signalé une latence de sommeil réduite, tandis que pour Hova®, 31 % ont signalé une latence de sommeil réduite. La différence entre le placebo et la valériane était statistiquement significative ( $p = 0,01$ ) (28).

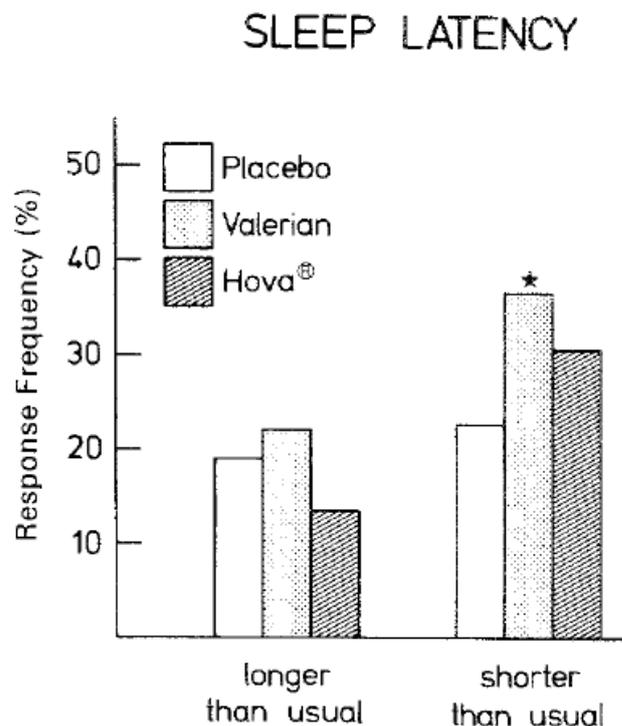


Figure 7 : Pourcentage de la population entière rapportant une note moyenne, sur 3 nuits, d'un temps d'endormissement plus long ou plus court que d'habitude après les différents traitements

Les participants ont été interrogés sur la qualité de leur sommeil en répondant à la question suivante : "Par rapport à votre sommeil habituel, pensez-vous avoir mieux dormi, moins bien dormi ou dormi comme d'habitude ?" (Figure 8). Avec le placebo, environ la moitié des participants ont déclaré avoir dormi comme d'habitude, tandis que 25 % ont déclaré avoir mieux dormi et 25 % ont déclaré avoir moins bien dormi que d'habitude. Avec la valériane, 31 % ont déclaré avoir dormi comme d'habitude, 26 % ont déclaré avoir moins bien dormi et 43 % ont déclaré avoir mieux dormi que d'habitude. Cette répartition était significativement différente de celle observée avec le placebo, avec une augmentation significative de la proportion de participants signalant une meilleure qualité de sommeil ( $p < 0,01$ ). Aucun changement significatif n'a été

observé avec Hova®. Les analyses ont montré que les personnes qui se considéraient comme de bons dormeurs étaient largement indifférentes à la valériane, tandis que 54 % des mauvais ou irréguliers dormeurs ont déclaré une amélioration de leur sommeil après la prise de valériane (28).

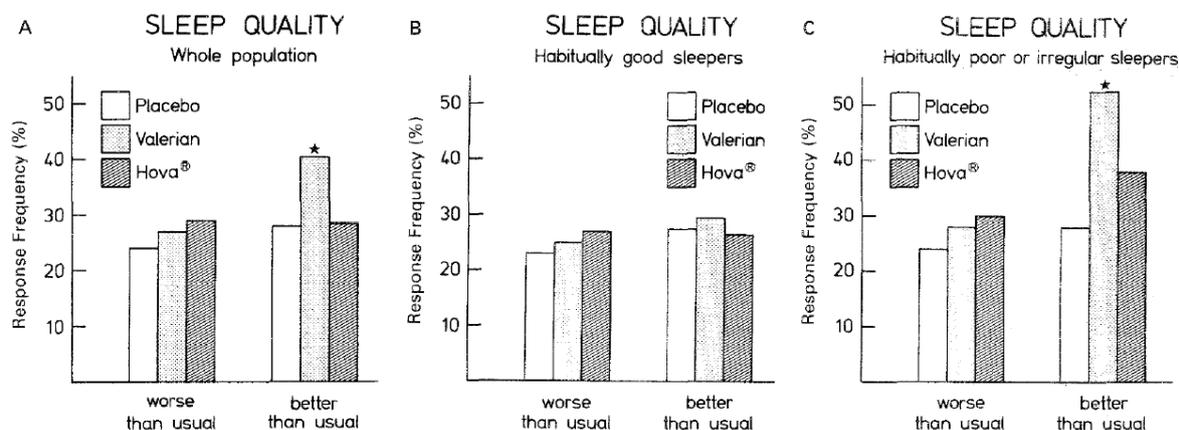


Figure 8 : Pourcentage de la population entière signalant une évaluation moyenne sur 3 nuits de qualité de sommeil meilleure ou pire que d'habitude après les différents traitements (a). Analyses séparées des évaluations de la qualité de sommeil pour les bons et mauvais dormeurs (b et c)

Dans l'ensemble de la population, il n'y a pas eu de changement significatif dans les réveils nocturnes ou dans le rappel de rêves, mais parmi les différents sous-groupes, les mauvais ou irréguliers dormeurs ont signalé une réduction des réveils nocturnes après avoir pris de la valériane (Figure 9 et 10). 47 % de ces personnes ont déclaré avoir eu moins de réveils que d'habitude avec la valériane, contre seulement 28 % avec le placebo ou Hova®. Cette différence entre la valériane et le placebo était statistiquement significative ( $p < 0,05$ ) (28).

## DREAM RECALL

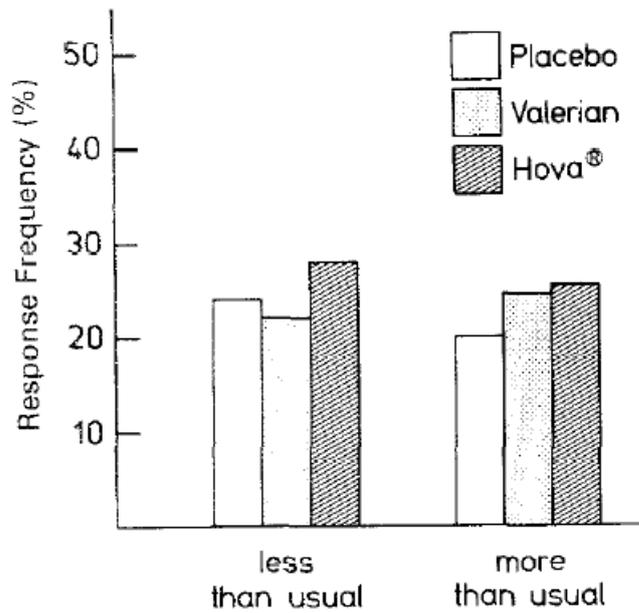


Figure 9 : Pourcentage de la population totale signalant une diminution ou une augmentation du rappel de rêves par rapport à d'habitude après les différents traitements

## NIGHT AWAKENINGS

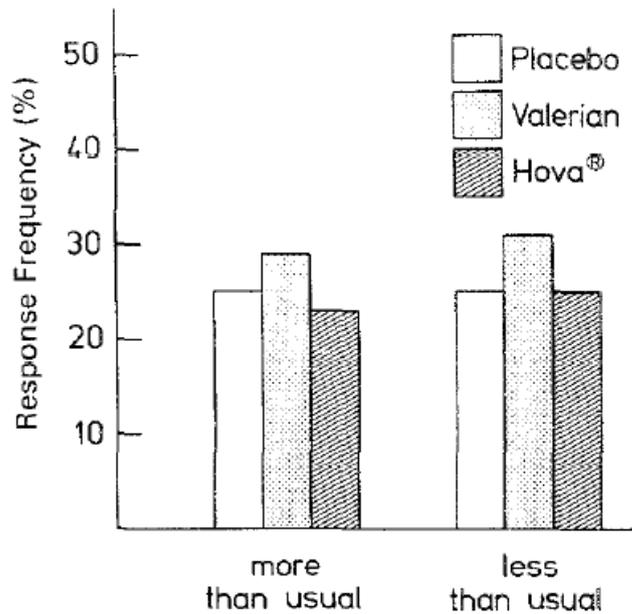


Figure 10 : Le pourcentage de la population totale signalant des réveils nocturnes plus ou moins fréquents que d'habitude après les différents traitements

Les participants ont été invités à noter s'ils se sentaient plus ou moins somnolents que d'habitude, le lendemain-matin (effet de "gueule de bois") (Figure 11).

La fréquence des réponses indiquant une somnolence accrue était significativement plus élevée avec Hova® qu'avec le placebo ( $p < 0,01$ ) ou la valériane ( $p < 0,05$ ). Parmi les différents sous-groupes, aucun n'a distingué la valériane du placebo, mais plusieurs groupes ont signalé une somnolence significativement plus élevée ( $p < 0,01$ ) le matin après avoir pris Hova® par rapport au placebo (28).

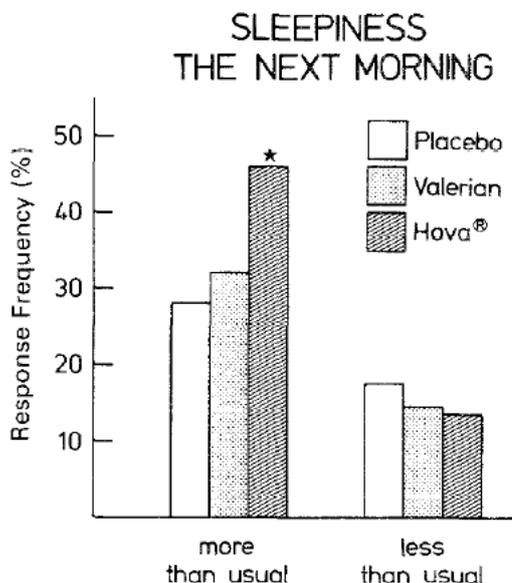


Figure 11 : Le pourcentage de la population entière signalant plus ou moins de somnolence le lendemain matin après les différents traitements (score moyen sur 3 nuits)

Entre novembre 2004 et février 2006, une étude a été menée sur un échantillon de femmes âgées présentant des symptômes d'insomnie, recrutées dans la communauté de Seattle (Figure 12 : modèle de l'étude). Le recrutement s'est basé sur des critères d'inclusion variés. Au départ, 71 participants potentiels ont été sélectionnés, mais seulement 16 ont été conservés. Les participants ont été invités à se rendre au laboratoire de recherche sur le sommeil environ 2 heures avant l'heure prévue du coucher et ont été installés dans des chambres insonorisées et contrôlées en température. Ils ont été invités à respecter leur hygiène de vie habituelle, mais ont été priés de ne pas consommer de caféine ou d'alcool l'après-midi et le soir avant les nuits d'enregistrement du sommeil (29).

Pour obtenir une évaluation objective du sommeil à domicile, des actigraphes portables ont été utilisés. L'Actiwatch® a été configuré pour enregistrer les comptages d'activité en périodes de 30 secondes, ce qui permet de mesurer à la fois l'occurrence et l'amplitude des mouvements du bras. Les données ont été traitées à l'aide d'un algorithme automatique de classification sommeil/éveil (29).

Après une évaluation de référence (nuit 2), les participants ont été assignés de manière aléatoire à un groupe de traitement (valériane ou placebo) pour commencer la phase de traitement 1. Pendant la nuit 3 au laboratoire, ils ont pris leurs capsules assignées 30 minutes avant le coucher et les enregistrements de cette nuit ont été utilisés pour évaluer les effets d'une dose unique de valériane ou de placebo sur le sommeil (29).

Le lendemain, après la première nuit au laboratoire, les participants ont été chargés de prendre les capsules 30 minutes avant le coucher et de tenir un journal de sommeil quotidien tout en portant un actigraphe pour les 2 semaines suivantes (nuits 4 à 14) (29).

Ensuite, ils sont revenus au laboratoire pour deux nuits consécutives (nuits 15 et 16) afin d'évaluer les effets de 2 semaines de traitement à la valériane ou au placebo sur leur sommeil. Après une période de sevrage de 13 jours (nuits 17 à 29), les participants sont retournés au laboratoire pour commencer la phase de traitement 2 (29).

L'étude fonctionnait de manière à ce que les sujets reçoivent soit de la valériane, soit un placebo (nuit 31), ils ont ensuite continué à prendre leur traitement pendant 2 semaines tout en enregistrant leur sommeil dans un journal quotidien et en portant un actimètre (nuits 32 à 42) (29).

Finalement, ils sont retournés au laboratoire pour deux nuits consécutives (nuits 43 et 44) afin d'évaluer les effets du traitement sur leur sommeil. Les données de laboratoire des nuits 3 et 31 ont été utilisées pour évaluer les effets d'une dose unique de valériane ou de placebo, tandis que les nuits 15, 16, 43 et 44 ont été utilisées pour évaluer les effets de 2 semaines de traitement nocturne à la valériane ou au placebo (29).

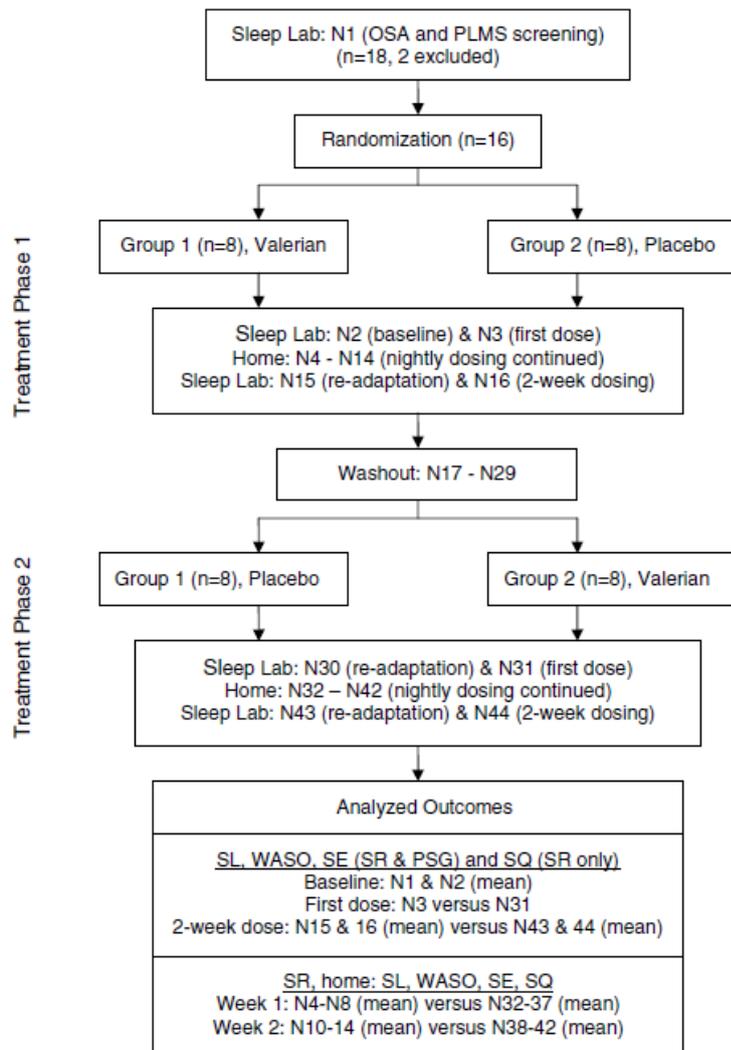


Figure 12 : Modèle de l'étude

Les capsules de valériane molles de 100 mg contenaient un extrait de racine standardisé à 0,8 % d'acide valérique. Les gélules de valériane et le placebo étaient identiques en apparence et étaient placés dans des capsules opaques. Pour masquer l'odeur du placebo, les capsules ont été stockées à proximité d'une formulation odorante de valériane. Les sujets ont pris trois gélules de valériane (soit 300 mg) 30 minutes avant l'heure du coucher (29).

Tableau 2 : Enregistrements des données par automesures des patients (SL, WASO, SE et SQ)

	Sleep latency (min)	WASO (min)	Sleep efficiency (%)	Sleep quality (1–9)
<i>Sleep laboratory nights<sup>b</sup></i>				
Baseline	14.3 (8.5)	17.5 (16.4)	93.4 (5.2)	6.1 (1.6)
Single night				
Valerian	14.8 (11.5)	28.3 (37.5)	93.6 (7.5)	6.0 (1.6)
Placebo	14.8 (9.9)	28.3 (30.5)	90.6 (9.5)	6.2 (1.3)
Two-weeks				
Valerian	24.7 (23.3)	32.0 (32.0)	88.9 (8.7)	5.9 (1.8)
Placebo	22.7 (22.0)	36.0 (45.6)	87.9 (12.7)	6.4 (1.4)
<i>Home nights<sup>b</sup></i>				
Baseline	30.7 (24.3)	52.0 (41.3)	83.8 (10.3)	5.9 (1.3)
First week				
Valerian	23.3 (16.2)	47.2 (28.5)	85.9 (8.1)	5.9 (1.0)
Placebo	21.3 (12.6)	48.3 (32.3)	86.4 (7.2)	6.2 (0.9)
Second week				
Valerian	20.8 (21.8)	43.4 (30.1)	87.8 (8.6)	6.5(0.9)
Placebo	18.6 (11.8)	55.9 (48.6)	85.3 (11.0)	6.4 (0.9)

Les participants ont enregistré leurs temps d'endormissement (SL), de réveil après l'endormissement (WASO), le pourcentage de temps passé au lit où ils dorment réellement (SE) et leur qualité de sommeil perçue sur une échelle de 1 à 9 (SQ globale) (Tableau 2). Les tests bilatéraux de Wilcoxon ont été utilisés pour évaluer les effets de la valériane par rapport au placebo (29).

Les nuits passées en laboratoire ont été définies comme suit : la ligne de base est la moyenne des nuits 1 et 2, la nuit unique correspond à la nuit 3/31, et la prise de la dose sur deux semaines est la moyenne des nuits 15, 16/43 et 44.

Les nuits à domicile ont été définies comme suit : la ligne de base est la moyenne des cinq dernières nuits de dépistage, la première semaine est la moyenne des cinq premières nuits à domicile, et la deuxième semaine est la moyenne des cinq dernières nuits à domicile (29).

Les résultats moyens de l'auto déclaration du sommeil (SL, SE, WASO et SQ globale) n'ont pas différé significativement entre la valériane et le placebo, et n'ont pas non plus été significativement améliorés par rapport à l'état basal. Cependant, le temps d'endormissement moyen déclaré était significativement plus court pendant la deuxième semaine de traitement par rapport à l'état basal, mais cette diminution s'est produite à la fois pour le placebo et pour la valériane (29).

Tableau 3 : Résultats du sommeil polysomnographique et actigraphique

	Sleep latency (min)	WASO (min)	Sleep efficiency (%)
<i>Polysomnography<sup>b</sup></i>			
Baseline	19.7 (21.5)	121.8 (54.2)	68.1 (12.2)
Single night			
Valerian	12.6 (6.1)	122.6 (66.4)	67.4 (15.2)
Placebo	14.4 (10.9)	139.9 (65.2)	66.5 (15.8)
Two-weeks			
Valerian	20.3 (15.8)	139.5 (60.4)	65.7 (13.8)
Placebo	15.6 (9.8)	128.6 (61.0)	68.1 (11.1)
<i>Actigraphy<sup>b</sup></i>			
First week			
Valerian	NA	47.1 (16.8)	83.9 (6.7)
Placebo		47.9 (15.7)	84.0 (5.7)
Second week			
Valerian	NA	53.8 (24.3)	83.4 (5.6)
Placebo		48.6 (22.4)	84.4 (4.6)

Le critère de jugement principal de la valériane par rapport au placebo a été évalué à l'aide d'un test de Wilcoxon signé, à deux côtés. Les résultats montrent que toutes les valeurs de p étaient supérieures à 0,05 (Tableau 3) (29).

En ce qui concerne la polysomnographie, la ligne de base correspond à la moyenne de la nuit 1 et de la nuit 2. Pour la dose de 2 semaines, la moyenne des deux dernières nuits de dosage (nuit 15 et 16/nuit 43 et 44) a été utilisée (29).

En ce qui concerne l'actigraphie, la ligne de base correspond à la moyenne des cinq dernières nuits de dépistage. Pour la première semaine, la moyenne des cinq premières nuits à domicile (nuits 4 à 8/nuits 32 à 36) a été prise en compte, tandis que pour la deuxième semaine, la moyenne des cinq dernières nuits à domicile (nuits 10 à 14/nuits 38 à 42) a été utilisée (29).

Les résultats par polysomnographie ont montré que la durée moyenne d'éveil après l'endormissement a augmenté de manière significative ( $+17,7 \pm 25,6$  min,  $p = 0,02$ ) après deux semaines de prise nocturne de valériane, mais pas après la prise de placebo ( $+6,8 \pm 26,4$  min), comparé à la ligne de base (29).

Concernant la durée moyenne d'éveil après l'endormissement et le pourcentage de temps de sommeil par rapport au temps total passé au lit mesurés par actigraphie, aucune différence significative n'a été observée entre la valériane et le placebo pendant la première ou la deuxième semaine. Cependant, aucune mesure actigraphique de base du sommeil n'a été obtenue, et la latence du sommeil n'a pas été spécifiquement analysée (29).

En somme, la prise de valériane, que ce soit en une seule dose ou sur une période de deux semaines, n'a montré aucune amélioration des résultats de sommeil signalés par les participants, mesurés à l'aide de la PSG (polysomnographie) ou de l'actigraphie, par rapport au placebo (29).

Cependant, la latence du sommeil auto-déclarée dans les journaux de sommeil à domicile s'est améliorée de manière égale avec les deux traitements, indiquant un effet placebo. De plus, l'insomnie nocturne a été plus importante après deux semaines de valériane que de placebo, selon le PSG de référence (29).

Bien que les critères d'éligibilité stricts et la petite taille d'échantillon limitent les résultats de l'étude, il est clair que la valériane n'a pas amélioré les résultats du sommeil. Étant donné que l'étude se centrait sur des femmes âgées souffrant d'insomnie, on ne pourra pas en tirer une conclusion générale. Par conséquent, l'utilisation de valériane pour les troubles du sommeil chez les femmes plus âgées souffrant d'insomnie n'est pas recommandée selon les résultats de cette étude (29).

#### 3.1.1.6 - Risque

Les effets indésirables cités par l'EMA sont les troubles gastro-intestinaux (nausées, crampes abdominales). La seule contre-indication serait l'hypersensibilité à la substance. Il est cependant nécessaire de prendre des précautions chez les enfants de moins de 12 ans, les femmes enceintes et allaitantes. Il faut également rappeler le risque en cas de conduite automobile ou de manipulation d'engins. Une interaction théorique existerait avec les cytochromes 2D6, 3A4/5, 1A2 et 2E1. On pourrait faire face à un surdosage en cas d'absorption de 20 g de racines. Ce surdosage se manifesterait par de la fatigue, des crampes abdominales, une oppression thoracique, des vertiges, un tremblement des mains et une mydriase et ces symptômes auraient été résolus en 24 heures (25).

Une étude menée en 2003 avait pour objectif de comparer les effets indésirables de la valériane et d'un placebo dans le traitement de l'insomnie. Pour cette étude, un plan d'étude croisé randomisé en double aveugle a été utilisé. Les participants ont reçu trois paires de traitement avec de la valériane et du placebo, avec une durée de chaque période de traitement d'une semaine. Ainsi, chaque essai a pris 6 semaines pour être entièrement terminé (30).

Chaque comprimé contenait 225 mg d'extrait de racine et de rhizome de *V. officinalis*, équivalent à 1000 mg de racine et de rhizome secs. Les participants ont reçu deux comprimés de valériane le soir, pris une demi-heure avant le coucher. Les placebos étaient identiques en apparence, texture et poids au médicament actif correspondant et contenaient 3 % de valériane pour assurer une odeur identique (30).

Au total, 24 participants ont poursuivi l'étude, avec un âge moyen de 54 ans.

Tableau 4 : Distribution, nombre et gravité des effets indésirables ressentis par les patients du groupe placebo et du groupe valériane

Side effects	Table 4 Distribution of the number and severity of side effects by treatment group							
	Valerian				Placebo			
	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Extreme n (%)	Mild n (%)	Moderate n (%)	Severe n (%)	Extreme n (%)
Headache	12 (12)	6 (6)			9 (12)	2 (3)	1 (1)	
Over-stimulation	1 (1)	3 (3)	1 (1)		3 (4)	2 (3)		
Restlessness	6 (6)	5 (5)	2 (2)	1 (1)	8 (11)	4 (5)	2 (3)	
Palpitations		2 (2)			1 (1)			
Nervousness	8 (8)	1 (1)	2 (2)		7 (9)	2 (3)		
Nausea	4 (4)	1 (1)	1 (1)		4 (5)	1 (1)		
Stomach pain	7 (7)	2 (2)	2 (2)		5 (7)	1 (1)	1 (1)	
Agitation	7 (7)	5 (5)			7 (9)	2 (3)		
Diarrhoea	6 (6)	2 (2)			5 (7)		1 (1)	
Stomach cramps			1 (1)		1 (1)			
Tiredness			1 (1)					
Increased snoring		1 (1)						
Indigestion	1 (1)							
Gastric reflux	1 (1)							
Vomiting						1 (1)		
Strange dreams	2 (2)							
Dry mouth	2 (2)					1 (1)		
Constipation	1 (1)		1 (1)	1 (1)			2 (3)	
Total	58 (59)	28 (28)	11 (11)	2 (2)	51 (69)	16 (22)		0 (0)

Les effets indésirables décrits dans ce tableau (dans l'ordre) : maux de tête, sur stimulation, agitation (impossibilité de se relaxer), palpitations, nervosité, nausées, douleur à l'estomac, agitation, diarrhées, crampes d'estomac, fatigue, ronflements augmentés, indigestion, reflux gastriques, vomissements, rêves étranges, bouche sèche, constipation.

Les cinq effets secondaires les plus fréquemment signalés, en ordre décroissant, étaient les maux de tête, l'agitation sans possibilité de se relaxer, la nervosité, les douleurs d'estomac et l'agitation classique. Un total de 173 cas d'effets secondaires a été signalé, dont 109 (63 %) étaient considérés comme légers, 44 (25 %) comme modérés, 18 (10 %) comme graves et 2 (1 %) comme extrêmement graves. Il n'y avait pas de différence significative dans le nombre ( $p = 0,06$ ), la distribution ( $p = 1,00$ ) ou la gravité ( $p = 0,46$ ) des effets secondaires entre les périodes de traitement à la valériane et au placebo. Des études antérieures ont noté que les effets indésirables étaient négligeables, mais la période d'essai de six semaines dans cette étude pourrait expliquer le nombre relativement élevé d'effets secondaires signalés. Il est également possible que les effets indésirables soient liés à d'autres affections concomitantes (30).

Plusieurs facteurs limitent la généralisation des résultats de groupe de cette étude, tels que le nombre élevé de participants qui ont abandonné l'étude (43 %) en raison des multiples phases de traitement nécessaires. Bien que les participants recrutés par des médecins généralistes ne présentent pas de différences significatives en termes de caractéristiques socio-démographiques, les résultats de groupe présentés ne peuvent pas être généralisés à une population de patients qui consultent leur médecin généraliste pour l'insomnie (30).

#### 3.1.1.7 - Population cible et posologie

Au vu des études citées ci-dessus, la valériane pourrait cibler les sujets âgés de 12 ans minimum (hors femmes enceintes et allaitantes) et ayant des troubles du sommeil liés à l'anxiété se caractérisant par une latence d'endormissement allongée et une mauvaise qualité du sommeil.

Il faudrait prendre le traitement sur un minimum de 2 à 4 semaines pour observer l'efficacité.

La dose recommandée pour l'usage médical bien établi « soulagement des troubles du sommeil » est de 400 à 600 mg d'extrait sec de valériane à 40-70 % d'éthanol (3 - 7,4 : 1) en une prise 30 minutes à 1 heure avant le coucher avec une première prise au dîner si nécessaire sans dépasser 4 prises par jour.

Pour l'usage traditionnel « aide au sommeil », il faudra 1 prise de 0,3 à 2 g de poudre de racine ou de 0,3 à 3 g de racines (en infusion par exemple), 30 minutes à 1 heure avant le coucher avec une première prise plus tôt si nécessaire (au dîner) sans dépasser 4 prises par jour.

### 3.1.2 - Passiflore

#### 3.1.2.1 - Présentation



Figure 13 : Passiflore (31)

Son nom latin est *Passiflora incarnata* L., de la famille des Passifloraceae. Elle provient du Mexique et d'Amérique du sud (32). On utilise ses parties aériennes. L'extrait sec de passiflore est inscrit à la Pharmacopée Européenne (26).

#### 3.1.2.2 - Constituants

Les parties aériennes renferment des C-hétérosides de flavone (vitexine et isovitexine). La flavone est un pigment jaune, sous-groupe de la famille des flavonoïdes. Elles contiennent également du maltol et des alcaloïdes indoliques (26).

#### 3.1.2.3 - Propriétés et Indication

La passiflore aurait des propriétés anxiolytiques, antispasmodiques et sédatives (expliquées par une interaction avec le système GABAergique) (33).

Selon l'EMA, la passiflore est utilisée traditionnellement pour le soulagement des symptômes légers du stress et l'aide au sommeil (34).

#### 3.1.2.4 - Administration

Dans son usage traditionnel, la posologie est d'une prise 1 à 4 fois par jour. Une prise correspond à 1 à 2 grammes de passiflore divisée ou alors à 0,5 à 2g de poudre de passiflore. L'utilisation devra excéder 2 semaines pour observer une efficacité complète (34).

### 3.1.2.5 - Efficacité

La passiflore aurait une action sédative par son effet sur le système gabaergique, mais également opioïde.

L'Organisation mondiale de la santé reconnaît que la passiflore est un sédatif léger efficace pour traiter l'agitation nerveuse, l'insomnie et l'anxiété, ainsi que les troubles gastro-intestinaux associés à l'anxiété (32).

Une étude avait pour objectif d'étudier les effets de la passiflore sur les paramètres de sommeil polysomnographiques chez les sujets atteints de troubles du sommeil, en utilisant une méthode clinique randomisée en double-aveugle et contrôlée par placebo. Un total de 110 participants adultes ayant des troubles du sommeil, sélectionnés selon les critères du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (5ème édition), ont été inclus dans l'étude. Les participants ont été répartis aléatoirement en deux groupes, l'un recevant un extrait de passiflore et l'autre un placebo pendant deux semaines. Les participants ont ensuite été soumis à une polysomnographie nocturne et ont rempli des journaux de sommeil, l'indice de gravité de l'insomnie et l'indice de qualité du sommeil de Pittsburgh. Les preuves scientifiques des effets sédatifs de la passiflore chez les humains sont limitées et nécessitent des recherches supplémentaires (35).

Les sujets ont été sélectionnés pour répondre aux critères d'inclusion et d'exclusion après une visite de dépistage initiale, puis ont été répartis aléatoirement en deux groupes de même taille : le groupe passiflore et le groupe placebo. Les participants et les enquêteurs n'ont pas été informés du traitement attribué pour maintenir l'aveuglement, qui a été conservé jusqu'à la fin de l'analyse des données (35).

Le groupe passiflore a pris une capsule contenant 60 mg d'extraits de passiflore chaque nuit pendant deux semaines, tandis que le groupe placebo a pris une capsule identique, principalement composée d'huile de soja. Les participants n'ont pas été autorisés à prendre des somnifères pendant l'étude (35).

Dans cette étude, les paramètres objectifs et subjectifs du sommeil ont été évalués au départ et après 2 semaines à l'aide d'une polysomnographie nocturne et de questionnaires d'auto-évaluation. Pour atteindre une puissance statistique de 80

%, un échantillon de 49 participants par groupe était requis. En tenant compte d'un taux d'abandon de 10 %, une taille d'échantillon de 55 sujets dans chaque groupe a été calculée. Au départ, 120 sujets ont été inclus, mais 10 d'entre eux ont été exclus, laissant 110 sujets. Le groupe placebo et le groupe passiflore ont été attribués à 55 sujets chacun, mais en raison de quelques pertes en cours de route, seuls 39 patients du groupe placebo et 45 patients du groupe passiflore ont été pris en compte à la fin de l'étude (35).

Tableau 5 : Résultats polysomnographiques dans les deux groupes (passiflore et placebo)

Variables		Passionflower (N=45)	Placebo (N=39)	P value (between group)
TST, min	Baseline	395.28 ± 58.84	412.01 ± 56.4	–
	2 weeks	418.33 ± 45.12	411.85 ± 63.04	–
	Difference	23.05 ± 54.26	–0.16 ± 53.12	0.049#
	P value (within group)	0.005**	0.807	
Sleep efficiency, %	Baseline	82.88 ± 12.73	85.82 ± 11.76	–
	2 weeks	87.16 ± 9.37	85.82 ± 13.12	–
	Difference	4.28 ± 11.27	0.01 ± 11.04	0.074
	P value (within group)	0.008**	0.759	
Sleep latency, min	Baseline	17.30 ± 26.26	13.57 ± 16.03	–
	2 weeks	12.20 ± 20.62	17.26 ± 35.13	–
	Difference	–5.1 ± 27.62	3.69 ± 26.43	0.141
	P value (within group)	0.053	0.389	
Total arousal, No	Baseline	105.8 ± 44.99	112.0 ± 56.42	–
	2 weeks	156.49 ± 289.76	108.74 ± 49.23	–
	Difference	50.69 ± 282.03	–3.26 ± 38.37	0.240
	P value (within group)	0.234	0.599	
WASO, min	Baseline	64.93 ± 48.95	54.50 ± 53.35	–
	2 weeks	49.43 ± 36.60	50.42 ± 48.51	–
	Difference	–15.50 ± 44.91	–4.08 ± 45.23	0.25
	P value (within group)	0.025*	0.577	

Le tableau reprend différentes valeurs : la durée totale de sommeil (TST), l'efficacité du sommeil (c'est-à-dire la division du temps total de sommeil par le temps total au lit), la latence de sommeil (le temps avant de s'endormir), les éveils nocturnes, les perturbations durant le sommeil (total arousal) et le temps d'éveil après l'endormissement (WASO) (35).

Le groupe qui a pris de la passiflore a montré une amélioration significative de la durée totale de sommeil (TST) par rapport au groupe placebo ( $p = 0,049$ ). Il y a eu une tendance à l'amélioration de l'efficacité du sommeil dans le groupe passiflore ( $p = 0,074$ ). Bien que le temps d'éveil après l'endormissement (WASO) ait été significativement amélioré dans le groupe passiflore par rapport à leur score de base ( $p = 0,008$ ,  $p = 0,025$ ), il n'y avait pas de différence significative par rapport au groupe placebo (35).

Tableau 6 : Résultats des paramètres subjectifs du sommeil dans les deux groupes (passiflore et placebo)

Variables		Passiflower (N=45)	Placebo (N=39)	P value (between group)
ISI	Baseline	13.24±3.65	14.31±4.26	-
	2 weeks	9.93±1.61	9.87±1.52	-
	Difference	-3.31±3.6	-4.44±3.74	0.166
	P value (within group)	<0.001***	<0.001***	
PSQI	Baseline	8.27±1.60	8.56±1.39	-
	2 weeks	6.91±1.61	7.05±1.521	-
	Difference	-1.36±1.96	-1.51±1.14	0.26
	P value (within group)	<0.001***	<0.001***	
Sleep Diary TST, min	Baseline	372.9±79.23	365.79±70.35	-
	2 weeks	397.4±48.43	390.73±60.34	-
	Difference	24.03±75.61	25.83±63.08	0.47
	P value (within group)	0.046*	0.009**	
Sleep latency, min	Baseline	35.17±36.73	36.64±36.77	-
	2 weeks	24.18±15	20.87±14.25	-
	Difference	-11.73±31.13	-15.53±31.68	0.391
	P value (within group)	0.003**	<0.001***	
Total arousal, No	Baseline	2.43±1.96	2.24±1.77	-
	2 weeks	1.29±1.05	1.47±1.05	-
	Difference	-1.21±1.30	0.78±1.66	0.232
	P value (within group)	<0.001***	0.002**	
WASO, min	Baseline	15.41±18.40	24.42±31.54	-
	2 weeks	11.32±13.26	12.48±12.12	-
	Difference	-3.95±15.02*	-11.95±26.13**	0.107
	P value (within group)	0.018*	0.009**	

Le tableau reprend différentes valeurs : l'indice de gravité de l'insomnie (ISI), l'indice de qualité du sommeil de Pittsburgh (PSQI) puis les paramètres enregistrés sur l'agenda du sommeil de chaque sujet (TST, latence de sommeil, perturbations du sommeil et WASO) (35).

Les enregistrements de sommeil auto-déclarés et les évaluations subjectives n'ont révélé aucune différence significative entre le groupe qui a pris de la passiflore et celui qui a pris un placebo. Globalement, bien que les résultats ne soient pas significatifs, les sujets prenant de la passiflore ont tendance à mieux dormir que ceux prenant un placebo (sans effet indésirable majeur signalé). Cependant, les mesures objectives du sommeil autres que le temps total de sommeil et les mesures subjectives du sommeil ne présentaient aucune différence significative par rapport au groupe placebo (35).

Plusieurs raisons peuvent expliquer ces résultats :

- Tout d'abord, les participants à l'étude n'étaient pas des patients souffrant d'insomnie sévère, comme en témoigne la durée moyenne de sommeil au début de l'étude, qui était supérieure à 6 heures. Par conséquent, l'amélioration des mesures subjectives du sommeil pouvait être limitée par la gravité modérée de l'insomnie des participants.
- De plus, la durée du traitement était relativement courte, ce qui peut expliquer l'absence d'effets secondaires et l'effet potentiellement lent de la passiflore sur le sommeil.

- Ensuite, la dose de passiflore administrée (60 mg) est plus faible que la dose recommandée pour l'usage traditionnel (0,5 à 2g de poudre de passiflore 1 à 4 fois par jour).
- Enfin, une seule nuit de polysomnographie a été effectuée avant et après le traitement. Le laboratoire de sommeil peut être un environnement très différent du cadre habituel de sommeil d'une personne, ce qui peut entraîner une détérioration de la qualité du sommeil, appelée "effet de la première nuit". Les participants peuvent être plus à l'aise lors de leur deuxième nuit de polysomnographie, ce qui peut améliorer leur qualité de sommeil par rapport à la première nuit (35).

Une autre étude avait pour but d'évaluer les effets du thé de *Passiflora incarnata* sur le sommeil chez l'homme en comparaison avec un placebo. Des annonces ont été publiées sur le campus universitaire pour recruter 41 volontaires en bonne santé âgés de 18 à 35 ans (14 hommes et 27 femmes). Parmi eux, 3 hommes et 7 femmes ont également été invités à participer à une étude optionnelle en laboratoire pour évaluer leur sommeil par polysomnographie. Les volontaires ayant des problèmes de santé ou des difficultés de sommeil graves ont été exclus de l'étude, car ces problèmes sont souvent causés par des troubles du sommeil autres qu'une insomnie primaire. Des critères d'exclusion ont donc été établis avant le début de l'étude pour sélectionner les participants (36).

Des sachets de thé ont été fabriqués pour cette étude, contenant chacun 2 g de feuilles, tiges, graines et fleurs séchées de *Passiflora incarnata* pour le traitement expérimental et 2 g de *Petroselinum crispum* (persil) séché pour le placebo. Les sachets de thé ont été emballés de la même manière, avec des sachets scellés en aluminium et placés dans une boîte en carton portant l'identification "A" pour le placebo et "B" pour la passiflore. Seul l'enquêteur principal était au courant de l'identification de chaque boîte et il n'a pas participé à la collecte ou à l'analyse des données (36).

Afin de garantir une distribution uniforme des sachets de thé, les participants ont reçu des gobelets en polystyrène standard munis de couvercles, avec des instructions pour infuser le sachet de thé correspondant dans la tasse pleine couverte fournie (équivalente à 250 mL) avec de l'eau bouillante pendant 10 minutes, avant de retirer le sachet de thé (36).

Le journal de sommeil comportait deux sections pour évaluer la perception subjective du sommeil des participants lors de deux périodes de traitement. La section du soir enregistrait les siestes, la consommation de caféine/alcool et l'heure du coucher, tandis que la section du matin enregistrait le temps nécessaire pour s'endormir, les réveils nocturnes, l'heure du lever, les sensations au lever et la qualité du sommeil. Une évaluation polysomnographique a également été réalisée à l'aide de différents équipements pour 10 des sujets de l'étude (36).

L'étude adoptait une conception expérimentale à double-aveugle contrôlée par placebo et à mesures répétées. La variable indépendante était le type de traitement (passiflore versus placebo). Chaque participant a reçu les deux traitements pendant une semaine chacun, tandis que leurs scores STAI-S (mesure d'anxiété) et leur sommeil PSG subjectif et objectif ont été enregistrés. Après chaque traitement, il y avait une période de "washout" d'une semaine pour éliminer tout effet résiduel du traitement précédent, et l'ordre des traitements a été contrebalancé (36).

Pendant sept jours consécutifs, les participants ont préparé une tasse de thé en suivant les instructions fournies, l'ont consommée une heure avant d'aller se coucher, puis ont rempli le journal de sommeil avant de dormir. Du jour 2 au jour 8, les participants ont également rempli le journal de sommeil après leur réveil. Le septième jour, les participants ont rempli le questionnaire STAI-S le matin (36).

Les 41 participants ont remis leur journal de sommeil et leur questionnaire STAI-S, tandis que 10 d'entre eux ont participé à l'étude PSG.

Voici les différents acronymes des valeurs étudiées pour décrire le sommeil :

- la latence d'endormissement (SOL)
- la qualité du sommeil (SQ)
- le nombre d'éveils nocturnes (NNA)
- les sensations de fraîcheur au réveil (FR)
- le temps total de sommeil (TST)
- l'efficacité du sommeil (SE)

Chacune des variables subjectives de sommeil a été calculée en faisant la moyenne des données des 7 jours de chaque traitement. En outre, 20 enregistrements

PSG ont été évalués par un technicien de sommeil qualifié, qui ne savait pas quel traitement avait été administré (36).

Tableau 7 : Valeur moyenne (écart type) des paramètres de sommeil subjectifs tels qu'enregistrés dans les journaux de sommeil pour les groupes passiflore et placebo.

Subjective sleep parameter	<i>n</i>	Placebo <i>M (SD)</i>	Passionflower <i>M (SD)</i>	<i>t</i> statistic
Sleep efficiency (SE, %)	41	93.17 (3.15)	93.17 (3.48)	0.002
Total sleep time (TST, min)	41	481.34 (56.57)	479.76 (50.69)	0.32
Feelings of refreshment (FR)	41	3.37 (0.64)	3.49 (0.62)	-1.24
Sleep quality (SQ)	41	3.57 (0.56)	3.83 (0.61)	-2.70 <sup>a</sup>

<sup>a</sup> $p \leq 0.01$ .

Les chercheurs ont comparé les paramètres de sommeil subjectifs (basés sur les réponses des participants dans le journal de sommeil) et objectifs (mesurés à l'aide d'enregistrements polysomnographiques) entre un groupe ayant pris de la passiflore et un groupe ayant pris un placebo (Tableau 7). Les résultats ont montré qu'il n'y avait pas de différence significative entre les groupes en termes de latence d'endormissement, nombre d'éveils nocturnes, efficacité du sommeil, temps total de sommeil et sensation de fraîcheur au réveil, mais que la qualité moyenne perçue du sommeil était significativement supérieure dans le groupe passiflore par rapport au placebo. Les mesures PSG ont également montré qu'il n'y avait pas de différence significative entre les groupes en termes de latence d'endormissement objective, efficacité du sommeil objective, temps total de sommeil objectif et nombre d'éveils nocturnes objectif (36).

Seul le paramètre de sommeil subjectif, la qualité du sommeil (SQ), s'est révélé significativement amélioré dans le groupe de traitement à base de passiflore par rapport au groupe placebo, selon les analyses des paramètres de sommeil PSG et subjectifs. En effet, une augmentation moyenne de 5,2% a été observée dans le SQ signalé par le groupe de traitement à la passiflore, ce qui représente une différence significative par rapport au groupe placebo (36).

Une hypothèse avancée pour expliquer ce résultat est que les participants avaient des attentes préconçues concernant les effets de la passiflore, ce qui les a amenés à identifier correctement la passiflore comme la vraie condition de traitement, ce qui a conduit à signaler une amélioration du SQ. Toutefois, cette hypothèse est peu

probable, car le nombre de participants qui ont identifié correctement la passiflore n'était pas significativement plus élevé que le hasard, et seulement 56% de ceux qui ont correctement identifié la passiflore ont également signalé une amélioration de leur SQ perçue. Une autre hypothèse est que la passiflore modifie la qualité de sommeil sous-jacente qui n'est pas enregistrée à l'aide des mesures traditionnelles du PSG. Il est également possible que l'absence de différences significatives dans les mesures PSG de temps total de sommeil (TST) et d'efficacité du sommeil (SE) entre les groupes de passiflore et de placebo soit due à une faible puissance statistique. En effet, la taille d'échantillon des participants n'était que de 10 pour cette étude PSG, ce qui est insuffisant pour observer des effets de TST et SE statistiquement significatifs de cette préparation de passiflore. Une étude impliquant un plus grand nombre de participants, au moins 100, serait nécessaire pour pouvoir tirer des conclusions solides sur les effets de la passiflore sur le TST et la SE en utilisant des mesures PSG (36).

De plus, les effets de la passiflore pourraient avoir été masqués par le bruit expérimental d'un effet de première nuit dans le laboratoire de sommeil. En d'autres termes, le mauvais sommeil des participants non adaptés à dormir dans un environnement de laboratoire a été compensé dans les deux groupes, masquant ainsi de petits effets de traitement qui auraient pu exister. En raison de ces limitations, les résultats de PSG chez seulement dix participants doivent être interprétés avec prudence (36).

Dans cette étude, la dose de préparation de thé à base de passiflore était trois fois moins importante que la posologie recommandée (3 tasses de thé par jour). Pour des raisons éthiques, le thé ne pouvait être consommé qu'une fois par jour, la nuit, pour éviter la sédation pendant la journée. Étant donné que les effets sédatifs de la passiflore pourraient dépendre de la dose, la dose réduite pourrait avoir été insuffisante pour produire des changements significatifs dans la structure quantitative du sommeil. Cela est particulièrement vrai pour les mesures PSG de sommeil car les enregistrements PSG pourraient ne pas être suffisamment sensibles pour détecter des changements à court terme avec une dose de traitement légère. De plus, l'efficacité de la passiflore pourrait être influencée par le solvant utilisé pour former la préparation à base de plantes, donc administrer la passiflore sous forme de thé pourrait ne pas être optimale. Les composés responsables des propriétés sédatives essentielles de la plante pourraient ne pas avoir été extraits du tout ou pourraient avoir été partiellement

diffusés à partir d'un sachet de thé, rendant ainsi toute propriété sédative de la passiflore inefficace pour améliorer la qualité de sommeil (36).

Les effets sédatifs de la passiflore pourraient avoir été masqués par des effets de plafond, car l'étude a exclu les personnes souffrant de troubles du sommeil graves et les participants ont signalé une SE élevée. De plus, une semaine de traitement à la passiflore pourrait ne pas avoir été suffisante pour observer des améliorations significatives du sommeil (36).

Malgré ces limites, les résultats suggèrent que la passiflore peut améliorer la SQ subjective chez l'homme et pourrait être une alternative viable pour gérer les troubles légers de la qualité du sommeil. Ainsi, pour mieux comprendre les effets de la passiflore sur la qualité du sommeil, des études futures devraient être menées sur des échantillons de patients atteints d'insomnie primaire cliniquement diagnostiquée et avec des doses plus élevées de passiflore (36).

Une étude a ensuite été menée pour mesurer l'effet inducteur de sommeil de l'extrait de *Passiflora incarnata* sur des souris albinos blanches de la lignée ICR en comparant leur immobilité et le temps de fermeture de leurs paupières suite à une administration orale unique et répétée de l'extrait. L'extrait utilisé a été préparé à partir des feuilles et des fruits de la plante. Les souris utilisées dans l'étude étaient des animaux d'expérience âgés de sept semaines, pesant entre 24 et 27 g, sans maladie, pathogène ou défaut génétique particulier. Elles ont été hébergées à une température ambiante de  $22 \pm 2^\circ\text{C}$  et une humidité de 60 % sous un cycle de 12 heures de lumière et d'obscurité, avec une exposition à la lumière de 7h à 19h. Les souris ont été utilisées dans cette étude après une semaine d'acclimatation (37).

Les souris ont été réparties en trois groupes en fonction de l'administration orale de passiflore ou d'eau distillée, qu'elle soit unique ou répétée. Pour cette étude, les animaux ont reçu soit de l'eau distillée (groupe témoin Veh), soit de l'extrait de passiflore (PI) soluble, une fois ou quotidiennement pendant 5 jours, en utilisant une sonde orale (37).

Les trois groupes étaient donc les suivants :

- Groupe Veh, ayant reçu de l'eau distillée

- Groupe PI 250, ayant reçu 250 mg/kg d'extrait de passiflore
- Groupe PI 500, ayant reçu 500 mg/kg d'extrait de passiflore (37)

Les souris ont été sacrifiées le deuxième ou le sixième jour après le début de l'administration. La plupart des expériences ont été effectuées sur ces souris, mais pour l'analyse du temps de fermeture palpébrale, des rats SD de sept semaines ont été spécifiquement utilisés. En effet, les yeux des souris étant trop petits, on ne pouvait observer leur ouverture ou fermeture sur les enregistrements vidéo. Ces rats SD ont été logés dans les mêmes conditions que les souris ICR et ont suivi le même protocole (37).

Pour assurer l'objectivité, toutes les mesures ont été effectuées de manière aveugle par deux observateurs expérimentés dans des conditions identiques. Dans le cas de l'administration unique, 10 souris ont été utilisées pour chacun des 3 groupes. Pour l'administration répétée sur 5 jours, 8 souris ont été utilisées pour chacun des 3 groupes. Le temps d'immobilité de chaque souris a été enregistré pendant une heure après 30 minutes d'administration orale. Les données ont été divisées en intervalles de 30 secondes et analysées visuellement (37).

Les temps de fermeture des paupières ont également été mesurés après une administration orale unique ou répétée d'extrait de PI sur 5 jours chez des rats SD (divisés en 3 groupes de 8). Les mesures ont été prises tous les deux jours pendant 5 jours (1er, 3ème et 5ème jour). Après 30 minutes d'administration orale, les mouvements des paupières des rats ont été enregistrés pendant 10 minutes. Les temps de fermeture des paupières de chaque rat SD ont été divisés en intervalles de 10 secondes et analysés visuellement (37).

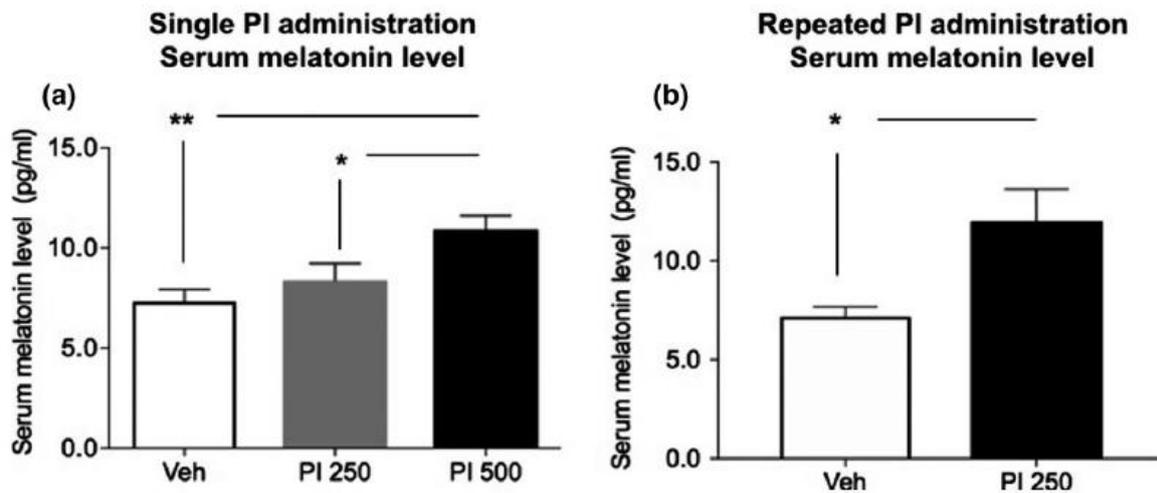


Figure 14 : Niveaux de mélatonine sérique après administration orale unique ou répétée d'extrait de PI chez des souris. Le sang a été prélevé juste après le sacrifice de l'animal et le niveau de mélatonine sérique a été mesuré.

Le niveau de mélatonine dans le sang est un indicateur important pour déterminer si une substance peut induire le sommeil. Les résultats obtenus dans cette étude ont montré que les niveaux de mélatonine sérique chez les souris ayant reçu une administration unique avec le véhicule ou l'extrait de PI étaient de 7,32 pg/mL en moyenne pour le groupe recevant le véhicule, de 8,37 pg/mL pour le groupe recevant 250 mg/kg d'extrait de PI et de 10,92 pg/mL pour le groupe recevant 500 mg/kg d'extrait de PI. Après une administration répétée avec le véhicule ou l'extrait de PI (250 mg/kg), les niveaux de mélatonine sérique étaient respectivement de 7,82 pg/mL et de 12,00 pg/mL (Figure 14) (37).

Il a été constaté que le niveau de mélatonine dans le sang augmentait lorsque de faibles concentrations d'extrait de PI (250 mg/kg) étaient administrées pendant une journée. Cependant, cette augmentation était significativement plus importante après une administration répétée d'extrait de PI (37).

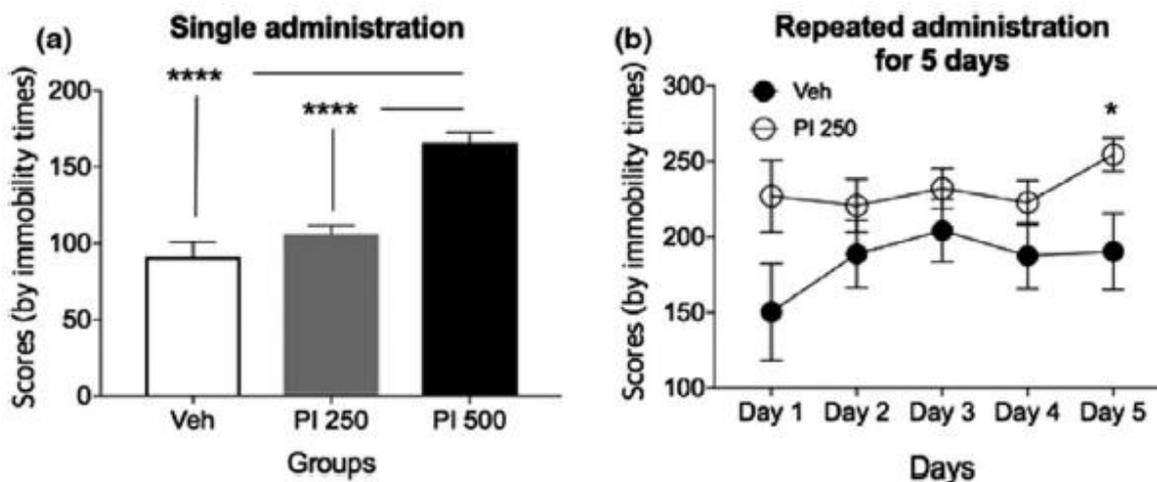


Figure 15 : Les scores d'immobilité après administration orale unique ou répétée d'extrait de PI chez la souris

Le temps pendant lequel les souris sont restées immobiles après avoir reçu une administration orale unique d'extrait de PI à une concentration de 250 mg/kg (PI 250) ou de 500 mg/kg (PI 500) a été allongé en comparaison à celui des souris ayant reçu le véhicule (Figure 15). Cependant, il n'a été significativement allongé que pour le groupe PI 500 et pas pour le groupe PI 250, par rapport au groupe témoin ayant reçu le véhicule. Le score d'immobilité pour le groupe PI 500 était également significativement plus élevé que celui du groupe PI 250 ( $p < 0.0001$ ) (37).

Les scores d'immobilité des souris après avoir reçu une administration orale répétée d'extrait de PI à une concentration de 250 mg/kg (PI 250) pendant 5 jours étaient constamment plus élevés que ceux du groupe ayant reçu le véhicule dès le début de l'administration. Cependant, une différence significative n'a été obtenue que le cinquième jour (jour 5) ( $p < 0.05$ ) (37).

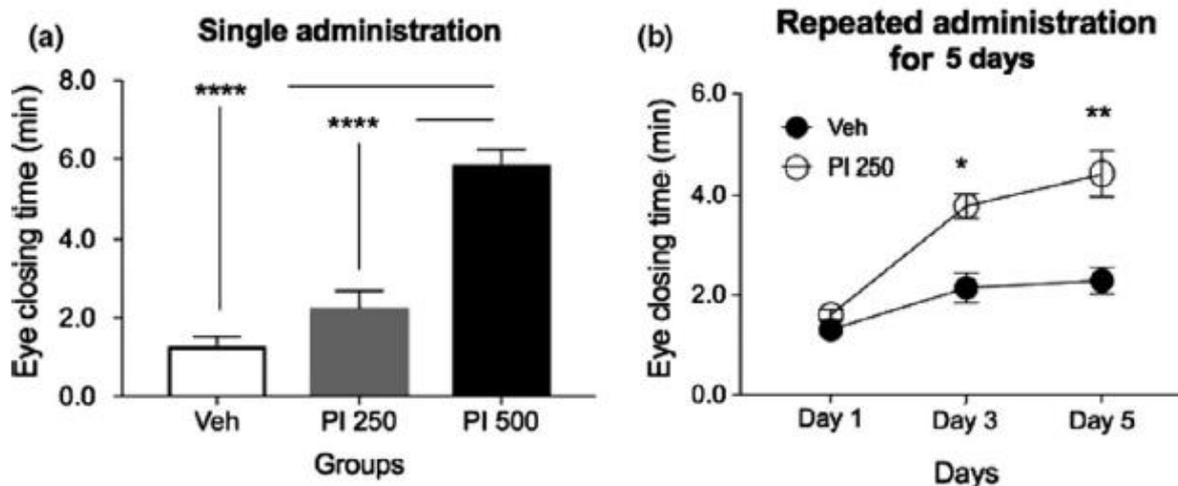


Figure 16 : Test de temps de fermeture palpébrale après une administration orale unique ou répétée d'extrait de PI chez les rats SD

Après avoir administré de l'extrait de PI par voie orale à des rats SD à une concentration de 250 mg/kg (PI 250) ou 500 mg/kg (PI 500) en une seule dose, le temps de fermeture palpébrale a été prolongé par rapport au groupe traité avec le véhicule (Figure 16). Le groupe PI 500 a présenté un temps de fermeture palpébrale significativement plus long que le groupe PI 250 ( $p < 0,0001$ ) après une seule administration d'extrait de PI. Cependant, après une administration répétée d'extrait de PI pendant cinq jours, les rats du groupe PI 250 ont montré une différence significative à partir du jour 3 en termes de temps de fermeture des yeux par rapport au groupe véhicule. Le temps de fermeture palpébrale chez les rats SD ayant reçu de l'extrait de PI à une concentration de 250 mg/kg (PI 250) par voie orale pendant 5 jours (mesuré au jour 3 et au jour 5) a constamment été plus long que celui du groupe traité avec le véhicule à partir du deuxième jour d'administration (37).

### 3.1.2.6 - Risque

Les effets secondaires de la passiflore sont peu fréquents et comprennent des symptômes tels que des nausées, des troubles digestifs, des vomissements et des réactions allergiques. Étant donné que la passiflore peut provoquer une somnolence, il est important de faire preuve de prudence lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines (32).

Aucun effet secondaire grave n'a été observé durant l'étude concernant les 110 sujets ayant reçu passiflore et placebo. Deux personnes dans le groupe placebo ont signalé une somnolence et des maux de tête. En revanche, aucun effet indésirable n'a été rapporté parmi les participants ayant reçu de la passiflore (35).

La seule contre-indication à l'usage de la passiflore est l'hypersensibilité à la substance. Il faut cependant rester prudent chez les enfants de moins de 12 ans, les femmes enceintes et allaitantes. Il faut également rappeler le risque en cas de conduite automobile ou de manipulation d'engins (34).

### 3.1.2.7 - Population cible et posologie

Au vu des études citées ci-dessus, la passiflore pourrait cibler les patients âgés de 12 ans ou plus (hors femmes enceintes et allaitantes) sujets à des insomnies dues à des palpitations, de l'anxiété ou du stress. Le traitement serait efficace sur la latence d'endormissement, la durée totale du sommeil et l'efficacité de la nuit de sommeil. Il faudra 1 à 4 prises par jour soit 1 à 2 grammes de passiflore divisée en infusion ou 0,5 à 2 g de poudre de passiflore 1 à 4 fois par jour, et cela, pendant au minimum 2 semaines.

## **3.1.3 - Aubépine**

### 3.1.3.1 - Présentation



*Figure 17 : Aubépine monogyne (38)*

L'aubépine se divise en deux espèces, *Crataegus monogyna* Jacq. et *Crataegus laevigata* Jacq. (poiret) DC qui font toutes deux partie de la famille des Rosaceae. En phytothérapie, on se sert des fleurs, des feuilles et des baies d'aubépines (les baies auront surtout un rôle dans le soutien des fonctions cardiaques et circulatoires).

L'aubépine est inscrite à la pharmacopée européenne sous différentes formes : la baie d'aubépine, la feuille, la fleur, l'extrait fluide de feuille et de fleur ainsi que l'extrait sec de feuille et de fleur (26).

### 3.1.3.2 - Constituants

Cette plante est principalement constituée de flavonoïdes, d'oligomères proanthocyanidoliques à l'origine de la majeure partie de l'activité thérapeutique de cette plante (39).

### 3.1.3.3 - Propriétés et Indication

L'aubépine serait active sur le myocarde, aurait un effet positif sur la contractilité et le débit myocardique, des propriétés hypotensives et potentiellement anti-arythmiques (39).

L'aubépine présente un usage traditionnel dans les troubles de l'érythisme cardiaque (état d'hyperexcitabilité du cœur) chez l'adulte et en cas de troubles mineurs du sommeil chez l'adulte et l'enfant (26).

Selon l'EMA, l'usage traditionnel serait lors de troubles nerveux cardiaques temporaires (palpitations, battements cardiaques supplémentaires dus à une légère anxiété) ou lors de stress léger et troubles du sommeil (40).

### 3.1.3.4 - Administration

La posologie pour l'usage traditionnel « stress léger et troubles du sommeil » est de 570 à 1750 mg de poudre par jour ou 750 à 1000 mg d'extrait sec aqueux (4 - 5 : 1) par jour.

Respecter ces posologies pendant au minimum 2 semaines pour observer une efficacité (39).

### 3.1.3.5 - Efficacité

Dans la littérature, nous pouvons retrouver une étude ayant évalué les effets de l'extrait de la pulpe d'aubépine (HPE) et de graines d'aubépine (HSE) sur le système nerveux central et la douleur. Bien que différente des études sur les troubles du sommeil, un résultat positif pourrait apporter des arguments supplémentaires à l'usage traditionnel de cette plante dans les troubles du sommeil.

Dans cette présente étude, le contenu des graines et de la pulpe d'aubépine a été respectivement extraits avec un rendement de 37,73 % pour la pulpe et 11,6 % pour les graines.

Les sujets étudiés étaient des souris albinos suisses mâles et femelles. Une période d'acclimatation de 2 jours a été laissée pour que les animaux puissent s'habituer à l'environnement (température à 25°, cycle lumière-obscurité de 12 heures...). À chaque fois, les souris cessaient d'être alimentées 12 heures avant le

début de l'expérience ponctuelle pour éviter une interaction entre la nourriture et les médicaments donnés.

Les souris ont reçu des injections par voie intrapéritonéale de 3 types de solutions :

- Solution contrôle (solution de NaCl à 0,9 %)
- Solution de morphine (10mg/kg)
- Extraits d'aubépine (1, 10, 100, voire 1000 mg/kg)

De la naloxone a également été injectée 15 minutes avant l'administration de ces solutions pour étudier l'action analgésique de l'aubépine (par les mécanismes opioïdes).

Par la suite, plusieurs tests ont permis de mesurer l'efficacité de l'administration de ces solutions (41).

Le test de la planche à trous a été mené sur 7 souris. Ce test nécessite un panneau de 40 cm sur 40 cm avec 16 trous équidistants. Il faudra ensuite mesurer le nombre de fois où les souris plongeront leur tête dans les trous (via des cellules infrarouges présentes sous les trous). À chaque fois, une souris était placée seule au centre du panneau et l'on attendait pour observer son comportement durant 5 minutes au total (41).

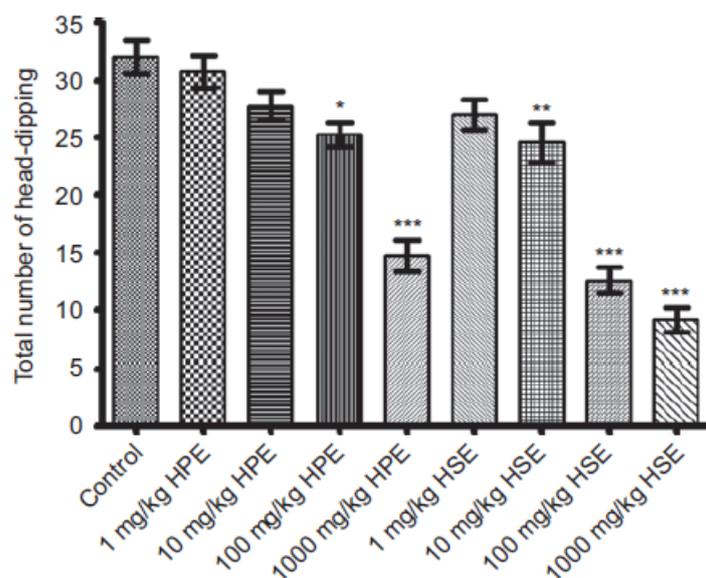


Figure 18 : Effet de l'EHP et de l'EHS aux doses de 1 à 1000 mg/kg sur le nombre total de plongées de tête de 7 souris dans le test de la planche à trous. Les valeurs sont données sous la forme « moyenne  $\pm$  erreur standard de la moyenne ».

Sur cette figure, on observe qu'aux doses de 100 à 1000 mg/kg d'extraits de pulpes d'aubépine et aux doses de 10 à 1000 mg/kg d'extraits de graines d'aubépine,

une franche diminution dose-dépendante du nombre de têtes plongées des souris étudiées apparaît. On observe en effet une diminution du comportement exploratoire des souris étudiées suggérant une activité potentiellement dépressive sur le système nerveux central (41).

Le second test se nomme « mesures d'activité dans la cage ». Un appareil permettait de mesurer les activités locomotrices horizontales et verticales des souris étudiées sur 4 minutes (41).

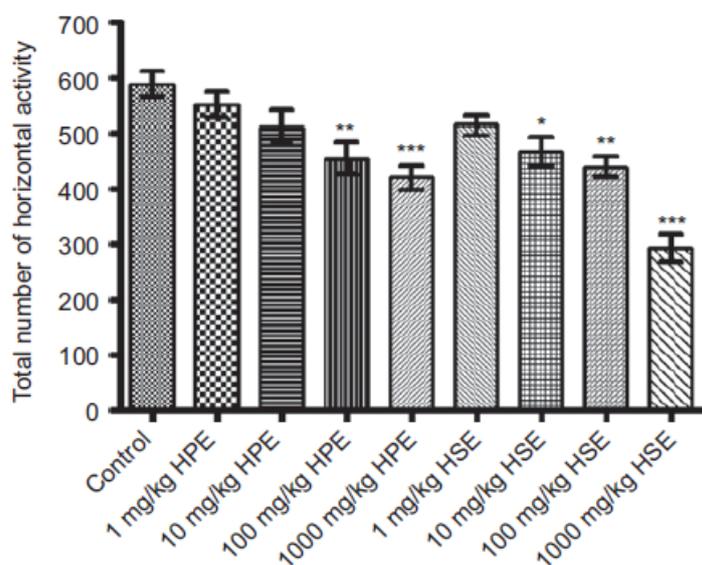


Figure 19 : Effets de l'EHP et de l'EHS aux doses de 1 à 1000 mg/kg sur le nombre total d'activités horizontales des souris dans les tests de la cage d'activité. Les valeurs sont présentées sous forme de moyenne  $\pm$  erreur standard de la moyenne (SEM).

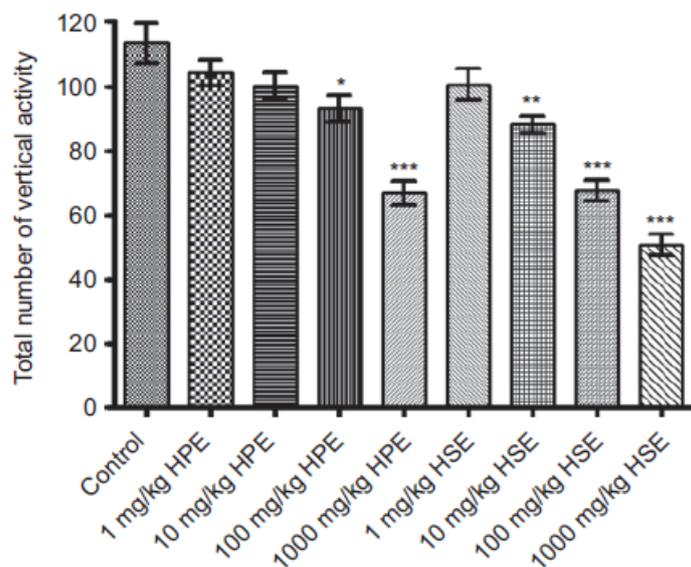


Figure 20 : Effets de l'EHP et de l'EHS aux doses de 1 à 1000 mg/kg sur le nombre total d'activités verticales des souris dans les tests de la cage d'activité. Les valeurs sont présentées sous forme de moyenne  $\pm$  erreur standard de la moyenne (SEM).

Au vu des deux graphiques, on observe une diminution de l'activité locomotrice horizontale et verticale des souris sur les 4 minutes d'observation. Cette diminution d'activité est apparue à partir des concentrations de 100 mg/kg jusque 1000 mg/kg d'extraits de pulpes d'aubépine et de 10 mg/kg jusque 1000 mg/kg d'extraits de graines d'aubépines. On retrouve donc également un effet neurosédatif tout comme dans le test de la planche à trous (41).

Le troisième test utilisait un appareil nommé Rota-Rod. C'est un moulin rotatif et l'objectif était de mesurer le temps durant lequel les souris y restaient accrochées à mesure qu'il tournait.

Cependant suite à l'administration des solutions, ni la pulpe et ni les graines d'aubépine n'ont modifié les latences de chute des souris par rapport aux témoins. L'article ne nous fournit cependant aucune donnée (41).

Le quatrième test se nomme le test de la pince caudale. Une pince métallique a été appliquée sur la queue de la souris et les chercheurs ont mesuré au bout de combien de temps la souris mordait la pince. Ont été retirés de l'expérience les souris qui n'ont pas réagi à la pince dans les 10 secondes suivant l'application (au-delà de 10 secondes, il y avait un risque de dommage tissulaire). Les temps obtenus permettaient de calculer la valeur EPM qui définissait les latences de morsures (41).

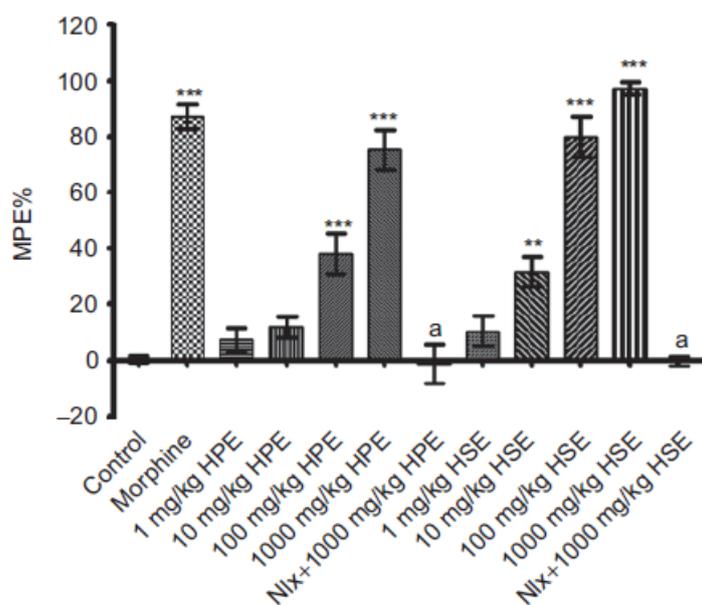


Figure 21 : Effets de l'EHP et de l'EHS aux doses de 1 à 1000 mg/kg sur les latences de réponse des souris dans les tests de pince-caudale. Les valeurs sont présentées sous forme de moyenne  $\pm$  erreur standard de la moyenne (SEM)

Pour le test de la pince caudale, il faudra des concentrations allant de 100 à 1000 mg/kg de pulpe d'aubépine et de 10 à 1000 mg/kg de graines d'aubépine pour avoir une augmentation nette de la latence et donc un effet analgésique significatif. Tandis que la morphine à la dose de 10 mg/kg a directement présenté une activité analgésique avec une augmentation franche de la latence.

Cependant, pour les souris qui se sont vues injectées de la naloxone avant le traitement, même la dose de 1000 mg/kg de pulpe et de graines d'aubépine n'a pas pu augmenter la latence et avoir un effet analgésique. Cela permet de montrer une implication des mécanismes opioïdes dans l'analgésie permise par l'absorption d'aubépine (41).

Le cinquième test ou test d'immersion de la queue consistait à immerger 1/3 de la queue des souris dans un bain à une température de 52,5° environ. On mesurait ensuite le temps entre le début de l'immersion de la queue et le mouvement brusque. Seul les souris ayant une sensibilité avoisinant la normale ont été sélectionnées pour le test (latence comprise entre 1,5 et 3,5 secondes). Au-delà de 10 secondes, les souris étaient sorties pour éviter les dommages tissulaires. Encore une fois, on pouvait ensuite calculer l'EPM qui cette fois-ci définissait la latence de retrait de la souris suite à l'immersion de sa queue dans le bain d'eau chaude.

Les extraits de graines et de pulpes d'aubépine n'ont aucunement fait varier le temps de réaction des souris étudiées (par rapport aux tests contrôle) tandis que la morphine à 10 mg/kg a augmenté significativement ce temps (par un effet analgésique). Ces données ne sont pas montrées dans cet article (41).

Au vu de l'ensemble des tests effectués, on peut supposer une activité sédatrice due aux extraits de graines et de pulpes d'aubépine avec une concentration des substances responsables de cette activité plus importantes dans les graines que dans la pulpe (41).

#### 3.1.3.6 - Risque

Selon l'EMA, la seule contre-indication est l'hypersensibilité. Il n'y a pas d'effets indésirables majeurs connus. On retrouve cependant des troubles digestifs légers chez certains sujets.

Il est conseillé d'éviter la prise chez les femmes enceintes et allaitantes en l'absence d'études validant son innocuité ainsi que chez l'enfant avant l'âge de 12 ans.

De plus, certaines personnes souffrant de troubles cardiaques pourraient être tentées de prendre de l'aubépine en vente libre, cependant, il est conseillé d'en discuter auparavant avec son médecin et de requérir son avis avant toute utilisation inappropriée (40).

Selon les auteurs Stephen Dahmer et Emilie Scott, la seule contre-indication de l'aubépine serait l'hypersensibilité à la famille « Crataegus ».

Elle n'est cependant pas recommandée pendant la grossesse due au risque de stimulation utérine (qui pourraient entraîner un accouchement prématuré par exemple). Elle n'est pas recommandée non plus pour les enfants de moins de 12 ans ou les mères qui allaitent.

Les effets indésirables les plus fréquents sont les vertiges et étourdissements. D'autres effets secondaires moins fréquents sont apparus tels que : des nausées, de la fatigue, une transpiration excessive, des palpitations, des maux de tête, des dyspnées, des insomnies, de l'agitation et des épistaxis.

Ces effets secondaires n'ont été observés que chez 1,3 % de 282 sujets traités quotidiennement par 900 mg d'extrait d'aubépine, et cela, pendant 8 semaines (soit 3,664 sujets). Ils sont déclarés comme étant rares.

Il faudra cependant faire attention à l'association à d'autres substances ayant des effets cardiovasculaires (gingembre, ginseng et curcuma).

Il existerait également des interactions avec des antiarythmiques (l'aubépine ayant un impact sur le rythme cardiaque), des antihypertenseurs, des vasodilatateurs (inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5) et des agents antihyperlipidémiques (42).

#### 3.1.3.7 - Population cible et posologie

Au vu des études citées ci-dessus, l'aubépine pourrait cibler les patients de plus de 12 ans atteints de troubles du sommeil liés à la nervosité ou à l'érythisme cardiaque (hyperexcitabilité du cœur).

La posologie est de 570 à 1750 mg de poudre par jour ou 750 à 1000 mg d'extrait sec aqueux (4 - 5 : 1) par jour. La durée du traitement doit être au minimum de 2 semaines pour observer une réelle efficacité.

### 3.1.4 - Mélisse

#### 3.1.4.1 - Présentation



Figure 22 : *Mélisse officinale* (43)

Le nom latin de la mélisse est *Melissa officinalis* L. et elle fait partie de la famille des Lamiaceae. Les feuilles de mélisse sont récoltées puis séchées. La drogue végétale est ensuite broyée pour obtenir de la poudre à partir de laquelle, l'on peut extraire une huile essentielle, et effectuer des préparations telles que des teintures et des extraits liquides.

La feuille de mélisse et l'extrait sec de feuille de mélisse sont inscrits à la pharmacopée européenne (26).

#### 3.1.4.2 - Constituants

Dans les feuilles de mélisse on retrouve l'acide rosmarinique (un phénylpropanoïde), des flavonoïdes, des acides triterpéniques, une huile essentielle riche en citral et citronellal (des aldéhydes monoterpéniques) (26).

#### 3.1.4.3 - Propriétés et Indication

Selon l'EMA, la mélisse est utilisée traditionnellement dans le cadre du « soulagement des symptômes légers du stress et aide au sommeil » (44).

#### 3.1.4.4 - Administration

Pour l'usage traditionnel « soulagement des symptômes légers du stress et aide au sommeil », la posologie conseillée par l'agence européenne du médicament est d'une prise 1 à 3 fois par jour.

La prise correspond à 1,5 à 4,5 grammes de drogue en infusion ou 0,19 à 0,55 grammes de poudre (44).

#### 3.1.4.5 - Efficacité

La mélisse a une action gabaergique, elle inhibe également la GABA transaminase et augmente le taux de GABA dans le sang en inhibant son catabolisme (26).

Une étude a été menée sur 20 volontaires stressés, âgés de 18 à 70 ans, souffrant de troubles anxieux légers à modérés et de problèmes de sommeil, mais en bonne santé. Tous ont été traités avec Cyracos®, un extrait de *Melissa officinalis*. Chaque jour, ils ont pris 600 mg de Cyracos®, répartis en deux doses (matin et soir) (45).

Les participants ont été évalués à l'aide de l'Échelle d'Évaluation Libre de l'Anxiété (FRSA) et de l'Échelle d'Évaluation de Hamilton pour la Dépression (HRSD) avant et après le traitement. Le test comportait 20 questions réparties en trois catégories : manifestations de l'anxiété, symptômes associés et insomnie (divisée en insomnie initiale, intermédiaire et tardive) (45).

L'amélioration globale des troubles anxieux et des problèmes de sommeil a été mesurée sur une période de 15 jours à l'aide de l'échelle d'amélioration globale clinique (CGI-I), où un score de 2 ou moins indiquait une réponse positive au traitement ("très amélioré" ou "très nettement amélioré") (45).

Le traitement par Cyracos® a montré une amélioration significative dans toutes les catégories étudiées : manifestations de l'anxiété, symptômes associés à l'anxiété et insomnie (45).

Les résultats suivants sont basés sur (Tableau 8) :

- Une échelle de 0 à 3 pour les manifestations de l'anxiété et les symptômes associés à l'anxiété, 3 étant la plus sévère
- Une échelle de 0 à 2 pour l'insomnie, 2 indiquant une gravité maximale

Les valeurs ont été obtenues avant et après l'administration de Cyracos® pendant 15 jours (45).

Tableau 8 : Echelles utilisées dans l'inventaire de 20 questions (FRSA et HRSD)

Anxiety manifestations	Anxiety-associated symptoms	Insomnia		
		Initial	Middle	Delayed
0 = Absent	0 = Absent	0 = Absent	0 = Absent	0 = Absent
1 = Mild to moderate	1 = Mild to moderate	1 = Taking 35–45 min to fall asleep	1 = Restless nights	1 = Early awakening at dawn
2 = Moderate	2 = Moderate	2 = Always difficulty falling asleep	2 = Wakening during the night	2 = Wakening at dawn
3 = Severe	3 = Severe			

À la clôture de l'étude, on a observé une forte réduction de toutes les mesures d'insomnie (Figure 23). L'insomnie initiale a enregistré une baisse de 53 %, l'insomnie intermédiaire a connu une réduction de 45 %, tandis que l'insomnie tardive a été réduite de 28 %. Dans l'ensemble, l'insomnie a été réduite de 42 %, ce qui signifie une amélioration significative, passant d'une difficulté à s'endormir à une expérience de sommeil sans ou avec très peu de difficultés (45).

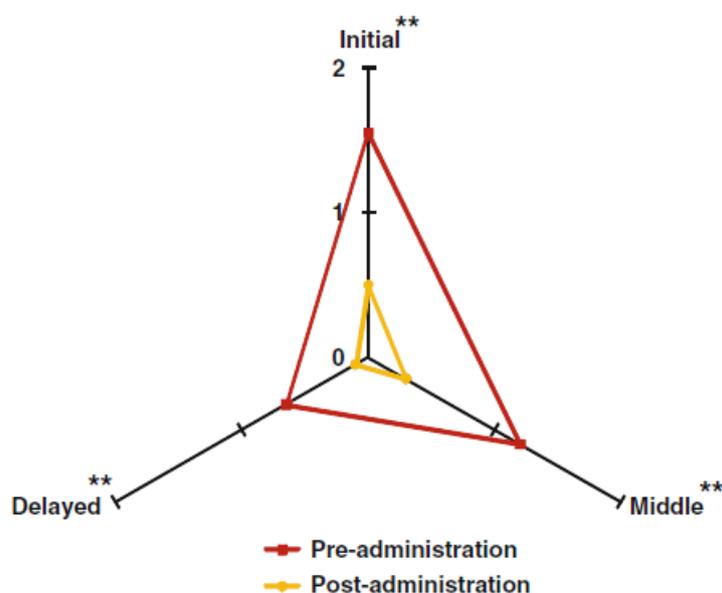


Figure 23 : Paramètres de l'insomnie avant et après 15 jours de traitement avec 600 mg de Cyracos® (300 mg deux fois par jour) chez 20 volontaires atteints de troubles anxieux et de perturbations du sommeil ( $p < 0,01$ )

Il est également notable qu'une diminution du taux d'éveil a été constatée après 15 jours de traitement, bien que cela ne fût pas significatif avant le début de l'étude (45).

#### 3.1.4.6 - Risque

Selon l'EMA, des précautions devront être prises chez les enfants de moins de 12 ans, les femmes enceintes et allaitantes. Il faudra également rappeler au patient l'effet possible sur la conduite automobile et la manipulation d'engins. La seule contre-indication est l'hypersensibilité (44).

Dans une étude menée avec Cyracos®, la mélisse a été bien tolérée par la population étudiée. Aucun effet indésirable n'a été observé, et tous les volontaires ont suivi le traitement jusqu'à la fin de l'étude (45).

#### 3.1.4.7 - Population cible et posologie

La mélisse serait conseillée pour les patients souhaitant soulager les symptômes légers de stress et ayant des troubles du sommeil. La posologie est de 1,5 à 4,5 grammes de drogue en infusion 1 à 3 fois par jour ou 0,19 à 0,55 grammes de poudre 1 à 3 fois par jour.

Il faudra éviter la prise chez les enfants de moins de 12 ans, les femmes enceintes et allaitantes.

### 3.1.5 - Houblon

#### 3.1.5.1 - Présentation



Figure 24 : Houblon (46)

Le nom latin du Houblon est *Humulus lupulus* L., cette plante fait partie de la famille des Cannabaceae. Les cônes de houblon sont inscrits à la pharmacopée européenne.

En phytothérapie, on récolte puis on sèche des inflorescences femelles avant de les utiliser pour leurs propriétés thérapeutiques (26).

#### 3.1.5.2 - Constituants

Dans les cônes, on retrouve une huile essentielle composée de flavonoïdes et d'oligomères proanthocyanidoliques, des dérivés d'un acyl-phloroglucinol responsables de l'amertume (humulone et lupulone) (26).

#### 3.1.5.3 - Propriétés et Indication

Les cônes du houblon possèdent des propriétés sédative, faiblement oestrogénique, antibactérienne, antifongique.

Selon l'EMA, le houblon est utilisé traditionnellement dans les symptômes légers du stress et les troubles du sommeil (47).

#### 3.1.5.4 - Administration

Selon l'EMA, la posologie du houblon pour l'usage traditionnel est de 0,5 à 1 gramme de drogue divisée ou 800 à 2000 mg de poudre 30 à 60 minutes avant le coucher. Il faudra se traiter au minimum sur 2 semaines pour observer l'efficacité complète du houblon sur les troubles du sommeil (47).

#### 3.1.5.5 - Efficacité

Chez les animaux, des études ont pu prouver l'efficacité du houblon dans les troubles du sommeil. Cependant, chez l'homme, l'usage reste traditionnel (avis de l'EMA et de l'OMS) avec également quelques études cliniques, mais qui restent peu significatives.

Le houblon montre une certaine efficacité contre les troubles mineurs du sommeil lorsqu'il est associé à de la valériane. J'ai fait le choix ici de ne parler que des études impliquant houblon seul pour éviter de confondre l'imputabilité de la valériane avec celle du houblon (dans le traitement des troubles du sommeil) (48).

Une étude a recensé l'activité somnifère de différentes variétés de houblon (sous forme d'extraits) chez des mouches de fruits et rongeurs (49).

10 variétés de houblon ont été analysées : Amarillo, Cascade, Centennial, Chinook, Citra, Herkules, Mosaic, Saaz, Saphir et Simcoe. Les échantillons ont été

préparés par extraction à l'eau chaude ou à l'éthanol à 70 % (500 mL) avec 20 g de houblon. Ces extraits ont été lyophilisés pour finalement obtenir une poudre.

Les mouches étudiées étaient des drosophiles mélanogaster Canton-S mâles âgées de 3 jours (un total de 50 mouches étaient étudiées). Suite à l'administration d'extrait de Houblon à 2 %, leur activité locomotrice fut analysée sur une durée de 4 jours. Les chercheurs ont donc pu mesurer l'activité induisant le sommeil sur ces mouches grâce à un système de surveillance.

Une période d'acclimatation de 3 jours fut instaurée pour chaque mouche placée dans un flacon dans l'obscurité. À la suite de cette période d'acclimatation, leur comportement était analysé sur 4 jours (49).

Ensuite, des souris ICR mâles de 6 semaines ont été étudiées. Une période d'acclimatation fut également instaurée (1 semaine) avec une alternance lumière-obscurité de 12 heures (12 heures de lumière et 12 heures d'obscurité), une température ambiante de 23 à 25 °C et une humidité de 55 %.

Les souris étaient réparties aléatoirement par groupes de 7, puis des extraits de houblon ont été administrés par voie orale à une dose de 100 à 200 mg/kg.

Un groupe témoin positif s'est vu administrer de l'alprazolam à une concentration de 0,2 mg/kg puis après 45 minutes des injections intrapéritonéales de pentobarbital à 42 mg/kg. Le but étant d'induire le sommeil chez ce groupe.

D'autres groupes de souris se sont vu administrer de la caféine à 40 mg/kg dans le but de provoquer des insomnies. Tous ces groupes ont ensuite reçu par voie orale un extrait de houblon à 200 mg/kg sauf pour un groupe (le groupe normal). 45 minutes plus tard, du pentobarbital à 42 mg/kg fut également administré par voie intrapéritonéale pour évaluer l'amélioration du sommeil (49).

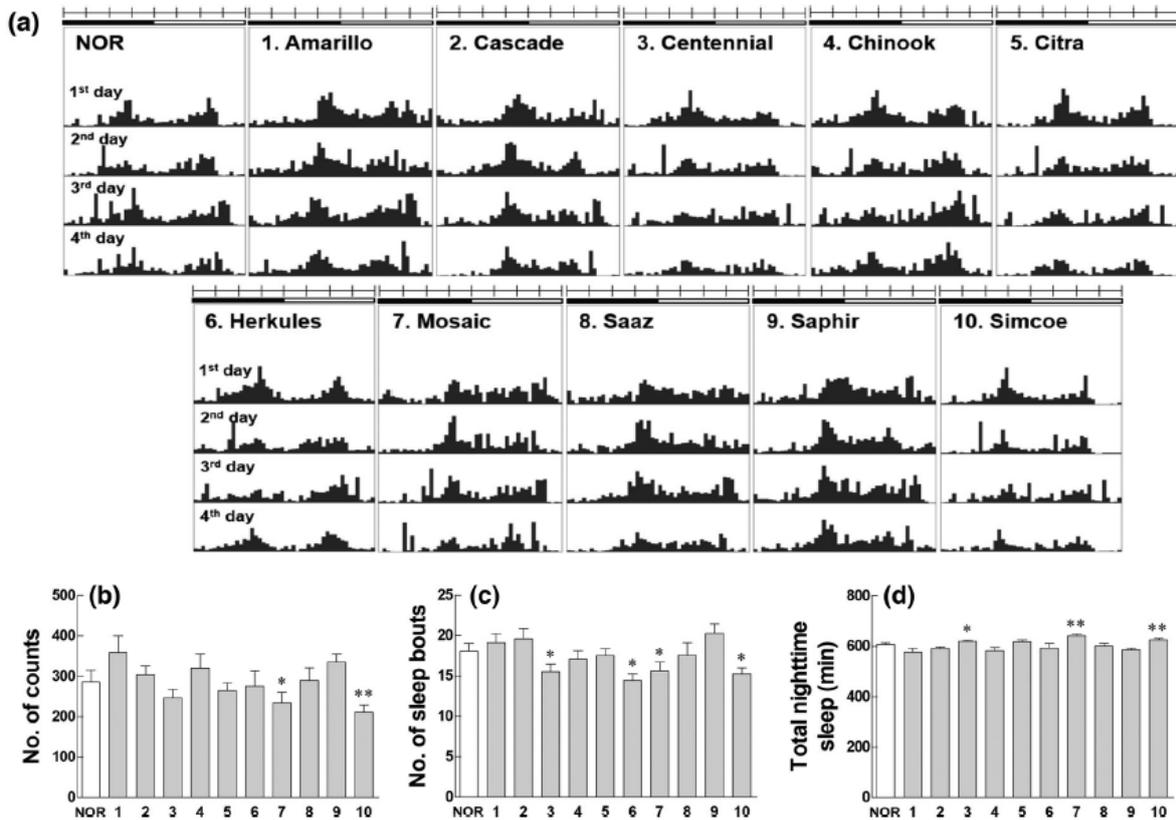


Figure 25 : Effets des extraits d'eau de houblon sur l'activité locomotrice de *Drosophila melanogaster*.

(a) Actogramme (mesure l'activité locomotrices des mouches)

(b) Activité subjective nocturne

(c) Nombre d'épisodes de sommeil

(d) Durée subjective du sommeil nocturne mesurée à l'aide du système de surveillance de l'activité de la *Drosophila*

Les données sont présentées sous forme de moyenne  $\pm$  erreur standard de la moyenne. \* $p < 0,05$  et \*\* $p < 0,01$  ; par rapport au groupe NOR. Test de comparaison multiple de Tukey. NOR = groupe normal

La figure (b) montre une diminution de l'activité nocturne des mouches traitées par les extraits aqueux de houblon Simcoe et Mosaic par rapport au groupe normal (26,5 % et 17,9 % respectivement). La figure (c) montre une diminution du nombre d'épisodes de sommeils chez les mouches traitées par les extraits aqueux de Houblon Simcoe, Mosaic, Centennial et Herkules par rapport au groupe normal. La figure (d) montre une augmentation de la durée totale de sommeil des mouches traitées par des extraits aqueux de houblon Simcoe, Mosaic et Centennial par rapport au groupe normal (49).

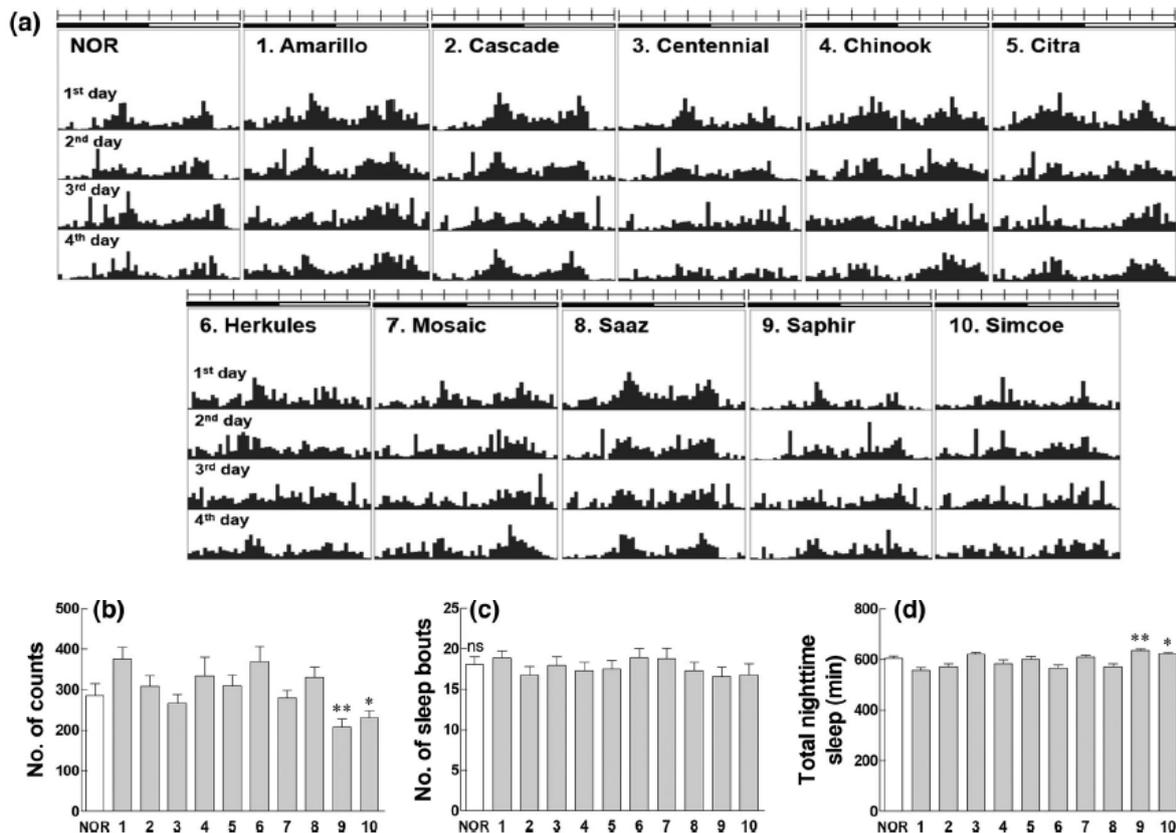


Figure 26 : Effets des extraits d'éthanol à 70 % de houblon sur l'activité locomotrice de *Drosophila melanogaster*.

(a) Actogramme

(b) Activité subjective nocturne

(c) Nombre d'épisodes de sommeil

(d) Durée subjective du sommeil nocturne mesurée à l'aide du système de surveillance de l'activité de la *Drosophila*.

Les données sont présentées sous forme de moyenne  $\pm$  erreur standard de la moyenne. \* $p < 0,05$  et \*\* $p < 0,01$  par rapport au groupe NOR ; Test de comparaison multiple de Tukey. ns, non significatif. NOR = Normal

La figure (b) montre une diminution de l'activité nocturne des mouches traitées par les extraits alcooliques (éthanol à 70 %) de houblon Saphir et Simcoe par rapport au groupe normal (diminution de 27,4 % et 19,2 %). La figure (c) montre une réduction du nombre d'épisodes de sommeil chez toutes les mouches sauf celles traitées par les extraits alcooliques de houblon d'Amarillo, Centennial, Herkules et Mosaic. La figure (d) montre une augmentation de la durée totale de sommeil des mouches traitées par des extraits alcooliques de houblon Simcoe, Saphir, Mosaic et Centennial par rapport au groupe normal (49).

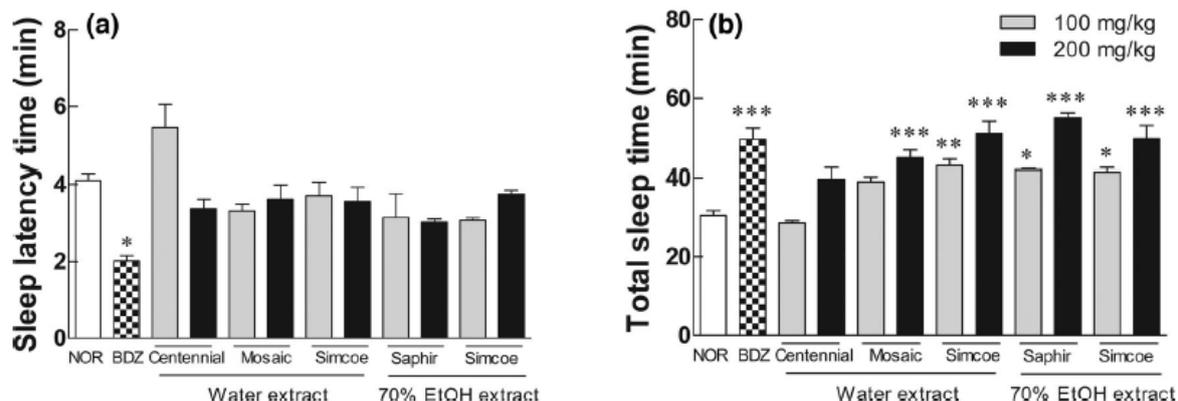


Figure 27 : Effets des extraits de houblon sur (a) le temps de latence du sommeil et (b) la durée totale du sommeil des souris traitées au pentobarbital (42 mg/kg, intrapéritonéal). NOR : traitement au chlorure de sodium à 0,9 % (physiologique saline) (témoin normal) ; BDZ : traitement par benzodiazépine (témoin positif, 0,2 mg/kg) ; houblon (100 et 200 mg/kg). Les données sont présentées sous forme de moyenne  $\pm$  erreur standard de la moyenne ;  $n = 7$ . \* $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$  et \*\*\* $p < 0,001$  par rapport au groupe NOR ; Test de comparaison multiple de Tukey. EtOH, éthanol.

La figure (a) montre qu'une concentration de 200 mg/kg d'extraits aqueux de houblon (Centennial, Mosaic et Simcoe) ainsi que d'extraits alcooliques (Saphir et Simcoe) réduit la latence de sommeil par rapport au groupe normal. Le groupe témoin positif montre bien évidemment une diminution de latence également (suite à l'administration d'une benzodiazépine, alprazolam).

La figure (b) montre qu'une concentration de 200 mg/kg d'extraits aqueux de Houblon Simcoe et Mosaic augmentent la durée totale du sommeil respectivement de 40 % et de 31,8 % par rapport au groupe normal. Elle montre également que pour 200 mg/kg d'extraits alcooliques de Houblon Saphir et Simcoe, la durée totale du sommeil augmente respectivement à 55 % et à 49,7 % (pour le groupe normal, elle est à 30,6 %). Cette augmentation de la durée du sommeil est similaire à celle du groupe traité par l'alprazolam (49,5 %) (49).

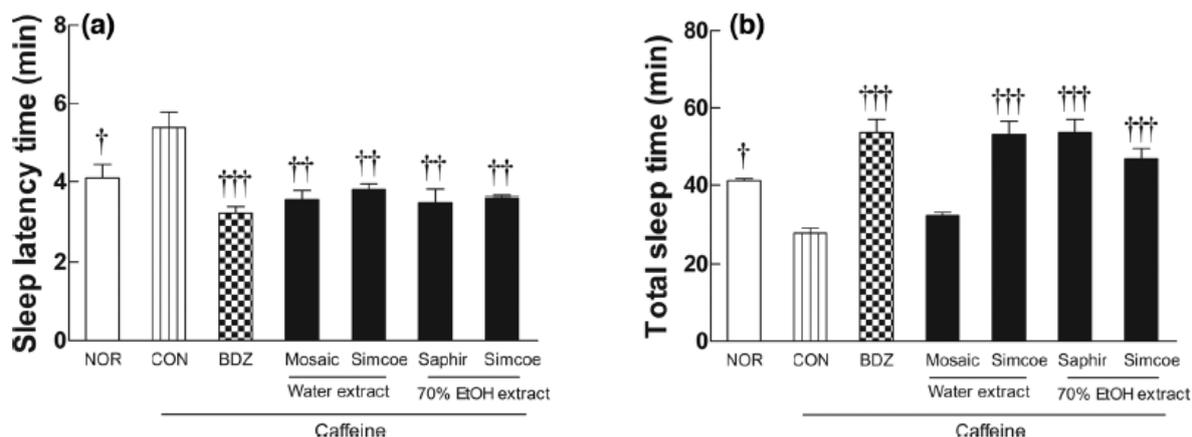


Figure 28 : Effets des extraits de houblon sur (a) le temps de latence du sommeil et (b) la durée totale du sommeil des souris traitées au pentobarbital (42 mg/kg, intrapéritonéal). NOR : traitement au chlorure de sodium à 0,9 % (saline physiologique) (témoin normal) ; CON : traitement à la caféine (témoin, 40 mg/kg) ; BZD : traitement par benzodiazépine (témoin positif, 0,2 mg/kg) ; houblon (200 mg/kg). Les données sont présentées sous forme de moyenne  $\pm$  erreur standard de la moyenne ;  $n = 7$ . † :  $p < 0,05$ , †† :  $p < 0,01$  et ††† :  $p < 0,001$  par rapport au groupe CON ; Test de comparaison multiple de Tukey. EtOH, éthanol.

Dans ce groupe-là (Figure 28), les souris ont une insomnie induite par la caféine. L'augmentation de la latence de sommeil et la réduction de la durée totale du sommeil dans le groupe de souris traitées à la caféine (dans les figures a et b) montrent que l'insomnie induite par la caféine est efficace. La diminution de la latence de sommeil et l'augmentation de la durée totale du sommeil dans le groupe témoin positif montre une efficacité de la benzodiazépine sur le traitement de l'insomnie. Le test de contrôle est donc validé (49).

Les souris traitées par les extraits aqueux de Houblon Simcoe ont une réduction la latence du sommeil et augmentent la durée totale du sommeil de 1,9 fois par rapport au groupe témoin. Tandis que les souris traitées par les extraits aqueux de houblon Mosaic observent une réduction du temps total de sommeil par rapport au groupe témoin (on observe malgré tout une diminution de la latence de sommeil) (49).

Les souris traitées par les extraits alcooliques de houblon Saphir et Simcoe voient leur latence de sommeil réduire et leur durée totale de sommeil augmenter respectivement de 1,91 et 1,67 fois par rapport au groupe témoin. On peut observer une augmentation équivalente de la durée totale du sommeil chez le groupe traité par l'extrait alcoolique de houblon Saphir et le groupe témoin positif BZD. On verra donc par la suite que l'extrait aqueux Simcoe et l'extrait alcoolique Saphir étant les plus efficaces dans le traitement de l'insomnie induite par la caféine, ils ont été choisis pour mesurer l'expression des gènes des récepteurs liés au sommeil (49).

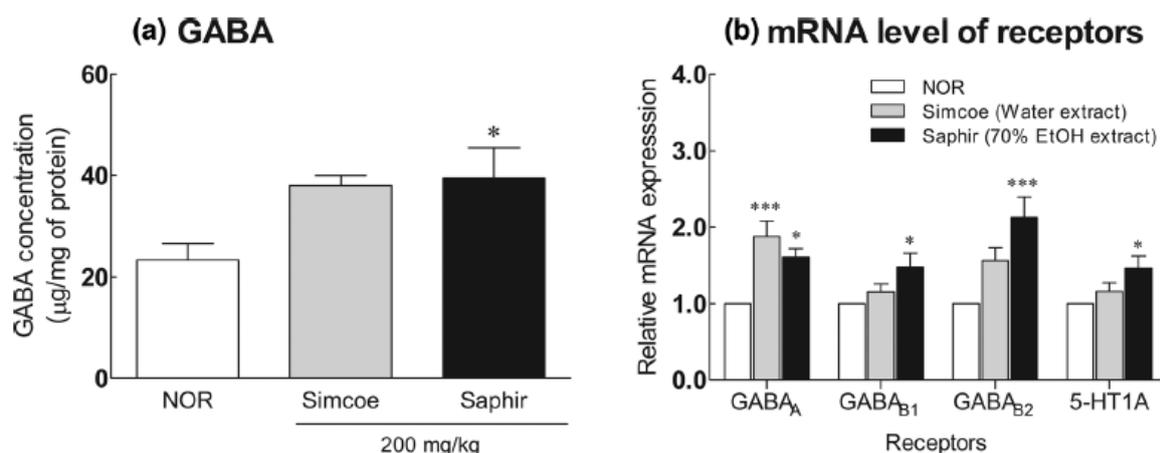


Figure 29 : Effets des extraits de houblon sur (a) la teneur en GABA et (b) l'expression des ARN messagers des récepteurs dans le cerveau des souris. NOR : traitement au chlorure de sodium à 0,9 % (saline physiologique) (témoin normal) ; Extrait d'eau de Simcoe (200 mg/kg) ; Extrait d'éthanol à 70 % de Saphir (200 mg/kg). Les données sont présentées sous forme de moyenne  $\pm$  erreur standard de la moyenne ;  $n = 7$ . \* $p < 0,05$  et \*\*\* $p < 0,001$  par rapport au groupe NOR ; Test de comparaison multiple de Tukey. GABA<sub>A</sub>, sous-unité gamma 2 du récepteur GABA<sub>A</sub> ; EtOH, éthanol.

Pour rappel, le GABA est un neurotransmetteur inhibiteur que l'on retrouve dans le cerveau. Il aurait une action sur le maintien du sommeil. Un exemple de famille médicamenteuse agissant sur ces récepteurs GABA serait la famille des benzodiazépines.

La figure (a) nous montre une augmentation de la concentration en GABA dans le cerveau des souris traitées par des extraits de Houblon. Elle est la plus augmentée pour l'extrait alcoolique de houblon Saphir.

L'expression génique des récepteurs GABA et de la sérotonine ont augmenté chez les souris traitées par les extraits de houblon. L'expression des récepteurs GABA et de la sérotonine sont augmentés de manière plus importante chez les souris traitées par l'extrait alcoolique de houblon Saphir que chez les souris traitées par l'extrait aqueux de houblon Simcoe sauf pour le récepteur GABA A où l'on observe l'inverse (49).

### 3.1.5.6 - Risque

Selon l'EMA, la seule contre-indication à l'usage du houblon est l'hypersensibilité à l'un des composants. Il faudra cependant prendre des précautions chez les enfants de moins de 12 ans, les femmes enceintes et allaitantes. Un effet est également possible sur la conduite automobile et la manipulation d'engins (47).

### 3.1.5.7 - Population cible et posologie

Au vu des études citées ci-dessus, le houblon pourrait cibler les patients âgés de 12 ans ou plus (hors femmes enceintes ou allaitantes) souffrant de troubles du sommeil liés à la nervosité ou au stress.

Pour les troubles du sommeil, il faudra prendre 0,5 à 1 g de drogue divisée ou 800 à 2000 mg de poudre 30 à 60 minutes avant le coucher. Le traitement doit durer au minimum 2 semaines.

### 3.2 - Plantes mineurs

#### Ballote noire



Figure 30 : Ballote noire (50)

*Ballota nigra* L. fait partie de la famille des Lamiaceae. Les sommités fleuries présentent un usage traditionnel dans le traitement des états neurotoniques chez les adultes et enfants notamment en cas de troubles mineurs du sommeil associés. Elle est inscrite à la pharmacopée européenne.

Les sommités fleuries contiennent des esters de l'acide caféique, des hétérosides phénylpropaniques et des diterpènes labdaniques furaniques. Selon l'ESCOP (European Scientific Cooperative on Phytotherapy), la ballote noire aurait une action antispasmodique, sédative et anxiolytique (26).

#### Coquelicot



Figure 31 : Coquelicot (51)

Le *Papaver rhoeas* L. fait partie de la famille des Papaveraceae. On utilise ses pétales rouges qui contiennent des anthocyanes (qui donnent la couleur rouge aux pétales) et des alcaloïdes en petite quantité (rhoeadine).

Ce sont ces alcaloïdes qui posséderont l'activité sédatrice caractéristique de la plante (cet effet sédatif doux et antitussif léger n'est pas démontrée).

Les pétales de coquelicot sont inscrits à la pharmacopée européenne. Elles possèdent un usage traditionnel dans les troubles de l'érythisme cardiaque de l'adulte (chez un cœur sain) et le traitement symptomatique des états neurotoniques lorsqu'ils associent des troubles mineurs du sommeil (26).

L'usage traditionnel des pétales de coquelicot pour les troubles du sommeil implique une prise de 5 grammes de drogue pour 250 mL d'eau 30 minutes à 1 heure avant le coucher sur minimum 2 semaines. La seule contre-indication est l'hypersensibilité à l'un des constituants. Il faudra cependant prendre des précautions chez les enfants de moins de 12 ans, les femmes enceintes et allaitantes. Un rappel est également nécessaire du potentiel effet sur la conduite automobile et la manipulation d'engins.

### Aspérule odorante



Figure 32 : *Aspérule odorante* (52)

*Galium odoratum* (L.) Scop. (syn. *Asperula odorata* L.) fait partie de la famille des Rubiaceae. On utilise ses parties aériennes qui contiennent des iridoïdes (aspérulosides qui sont des hétérosides) et de la coumarine (par hydrolyse d'un hétéroside, le mélilotoside). Pour rappel, un hétéroside est une substance glucidique composée d'un ou plusieurs sucres et d'une partie non glucidique. Cet hétéroside peut être décomposé par hydrolyse. Ces composés présentent un effet antispasmodique et sédatif.

Elle présente un usage traditionnel en tant qu'adjuvant dans le traitement des symptômes des troubles fonctionnels digestifs et dans le traitement symptomatique des états neurotoniques associés à des troubles mineurs du sommeil.

La coumarine est une substance à risque hépatotoxique (à dose élevée). Il existe également une interaction avec les anticoagulants (en effet, les anti vitamine K sont des coumariniques, soit des dérivés de la coumarine, cela leur donne leur propriété anticoagulante) (58).

La posologie pour l'usage traditionnel « troubles mineurs du sommeil » est de 2,5 à 5 g de drogue infusée (dose adulte) par jour 30 minutes à 1 heure avant le coucher sur un minimum de 2 semaines. La seule contre-indication est l'hypersensibilité à l'un des constituants. Il faudra cependant prendre des précautions chez les femmes enceintes et allaitantes. Un rappel est également nécessaire du potentiel effet sur la conduite automobile et la manipulation d'engins.

## Eschscholzia



Figure 33 : Pavot de Californie (53)

*Eschscholzia californica* Cham. fait partie de la famille des Papaveraceae. On utilise ses parties aériennes fleuries qui contiennent des alcaloïdes isoquinoléiques de structures différentes (pavine, protopine, benzophénanthridine, aporphine). Ces alcaloïdes ont des propriétés spasmolytiques, sédatives et anxiolytiques.

Elle présente un usage traditionnel dans le traitement symptomatique d'états de stress léger et de troubles mineurs du sommeil chez les adultes et enfants à partir de 12 ans.

Il faudra faire attention à l'emploi des racines contenant une quantité plus importante d'alcaloïdes responsables d'une potentielle toxicité (26).

Selon l'EMA, la posologie pour l'usage traditionnel dans l'aide au sommeil est de 480 mg de poudre par prise jusqu'à 3 fois par jour sur un minimum de 2 semaines. Il est conseillé de prendre une dose au dîner et une autre 30 minutes à 1 heure avant le coucher. La seule contre-indication est l'hypersensibilité à l'un des constituants. Il faudra cependant prendre des précautions chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans, les femmes enceintes et allaitantes. Un rappel est également nécessaire du potentiel effet sur la conduite automobile et la manipulation d'engins (54).

## Orange amer



Figure 34 : Bigaradier (55)

*Citrus x aurantium* L. (syn. *C. aurantium* L. ssp *amara* Engl., *C. aurantium* L. ssp *aurantium*) est un hybride entre le pamplemoussier (*Citrus maxima* [Burm.] Merr.) et le mandarinier (*Citrus reticulata* Blanco). On le nomme également fruit du bigaradier. On utilise les feuilles et fleurs qui renferment une huile essentielle et des flavonoïdes.

C'est l'écorce du fruit qui contiendra l'huile essentielle, elle retient également des flavonoïdes (citroflavonoïdes) tels que des hétérosides de flavonone (hespéridoside et naringoside) et des flavones polyméthoxylées (nobilétine), des furocoumarines (psoralène) et des phénétylamines (synéphrine). La synéphrine sera particulièrement abondante dans le fruit immature.

L'huile essentielle de fleur d'orange amer (huile essentielle de néroli), l'épicarpe et le mésocarpe (écorce du fruit) et la teinture d'épicarpe et de mésocarpe sont inscrits à la pharmacopée européenne.

La fleur et la feuille d'orange amer présentent un usage traditionnel dans le traitement symptomatique des états neurotoniques associés aux troubles mineurs du sommeil.

La synéphrine contenue dans le fruit vert immature est souvent incorporée dans des compléments alimentaires à visée amaigrissante et associée à d'autres substances telles que de la caféine. On observe alors des effets indésirables cardiovasculaires, neurologiques et hépatiques qui justifient l'interdiction en France (datant d'avril 2012) de l'importation, de la préparation, de la prescription et de la délivrance de préparations composées de ce fruit (mais également de la prescription, de la délivrance et de l'administration du fruit vert à l'Homme).

L'ANSES a fixé en 2014 la limite de 20mg/j de synéphrine à ne pas dépasser et a recommandé de ne pas l'associer à de la caféine et de l'éviter chez les personnes à risque (enfants, femmes enceintes, allaitantes, sujets hypertendus...) (26).

L'usage traditionnel de la feuille ou de la fleur d'oranger amer concerne le « traitement symptomatique des états neurotoniques des adultes et des enfants » où la posologie est de 5 à 10 g de drogue en infusion par jour ou le « traitement des troubles mineurs du sommeil » où la posologie est de 5 à 10 g de drogue en une prise 30 minutes à 1 heure avant le coucher. Le traitement se fera sur une durée minimale de deux semaines. La seule contre-indication est l'hypersensibilité à l'un des constituants. Il faudra cependant prendre des précautions chez les femmes enceintes et allaitantes. Un rappel est également nécessaire du potentiel effet sur la conduite automobile et la manipulation d'engins.

### Tilleul

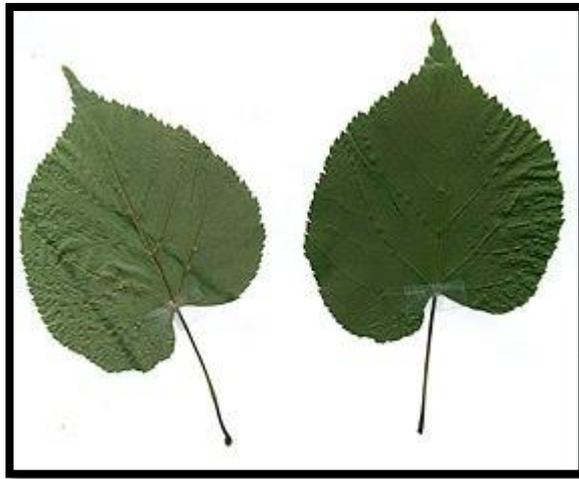


Figure 35 : Tilleul commun (56)

Les espèces de tilleul appartiennent au genre *Tilia* et sont multiples et variées (cordata, platyphyllos et l'hybride des précédents europaea ou vulgaris). Ils sont de la famille des Malvaceae (précédemment Tiliaceae).

On utilise l'inflorescence qui contient un mucilage (qui lui donne des propriétés laxatives), des composés polyphénoliques (acides-phénols, catéchols et surtout flavonoïdes) mais également une huile essentielle à monoterpènes et sesquiterpènes oxygénés (farnésol et son acétate). Ces composés ont des propriétés sédatives et spasmolytiques.

La fleur de tilleul est inscrite à la pharmacopée européenne. Ses inflorescences sont utilisées traditionnellement en infusion pour soulager les symptômes d'un rhume banal et d'un stress modéré. La plante est en vente libre dans le cas de troubles mineurs du sommeil chez l'adulte (57).

Selon l'EMA, les inflorescences du tilleul présentent un usage traditionnel dans le « traitement des symptômes modérés du stress ». La posologie sera alors 1,5 g de drogue infusée 2 à 4 fois par jour. La seule contre-indication est l'hypersensibilité à l'un des constituants. Il faudra cependant prendre des précautions pour cet usage, chez les enfants de moins de 12 ans, les femmes enceintes et allaitantes (58).

#### Verveine odorante (ou verveine citronnelle)



Figure 36 : Verveine odorante (59)

*Aloysia citriodora Palau* (syn. *Lippia cotriodora [Palau] Kunth*) de la famille des Verbenaceae à odeur citronnée est composée d'une huile essentielle (contenant du citral et du citronellal), de substances polyphénoliques (flavonoïdes et verbascoside) et d'irridoïdes. Ces composés ont des propriétés spasmolytiques et antibactériennes.

La feuille de verveine odorante est inscrite à la pharmacopée européenne. Elle présente un usage traditionnel pour faciliter la digestion et dans le traitement symptomatique des états neurotoniques associés à des troubles mineurs du sommeil. Il ne faut pas la confondre avec la verveine officinale (26).

Selon l'EMA, la verveine odorante est utilisée traditionnellement pour la « facilitation du sommeil » à une posologie de 1 à 2 grammes de drogue infusée 30 minutes avant le coucher. La seule contre-indication est l'hypersensibilité à l'un des constituants. Il faudra cependant prendre des précautions chez les enfants de moins de 12 ans, les femmes enceintes et allaitantes. Un rappel est également nécessaire du potentiel effet sur la conduite automobile et la manipulation d'engins (60).

## Avoine



Figure 37 : Avoine cultivé (61)

*Avena sativa* L. de la famille des Poaceae est une céréale dont le fruit (caryopse, fruit sec des graminées) est riche en protides, lipides et polysaccharides (26).

Selon l'EMA, les parties aériennes de l'avoine sont utilisées traditionnellement pour la « tension nerveuse et difficulté à l'endormissement » à une posologie de 3 g de drogue en infusion par jour. La seule contre-indication est l'hypersensibilité à l'un des constituants. Il faudra cependant prendre des précautions chez les enfants de moins de 12 ans, les femmes enceintes et allaitantes, mais également en cas de maladie coeliaque. Un rappel est également nécessaire du potentiel effet sur la conduite automobile et la manipulation d'engin (62).

### **3.3 - Exemples de médicaments et de compléments alimentaires à base de plantes à visée hypnotique**

Il faudra différencier les compléments alimentaires à base de plantes des médicaments à base de plantes.

Effectivement, le complément alimentaire ne peut revendiquer aucun effet thérapeutique. Il ne présentera pas d'indication, mais une allégation nutritionnelle ou de santé encadrée par l'agence européenne de sécurité des aliments (EFSA). Il ne pourra donc pas revendiquer la prévention ou le traitement d'une maladie (63). Une allégation est définie comme tout message « 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 ». Un complément alimentaire peut alors avoir sur son étiquette une allégation mentionnant un bienfait pour la santé tant qu'elle respecte la liste d'allégations de santé autorisée

par l'EFSA (64). Ils ne pourront jamais être remboursés par l'assurance maladie contrairement aux médicaments qui peuvent l'être dans certains cas.

A la différence du complément alimentaire, le médicament a une autorisation de mise sur le marché (appelée AMM). Il pourra également revendiquer une indication précise faisant mention de la prévention ou du traitement d'une pathologie et peut donc faire l'objet d'un remboursement (65).

### **3.3.1 - Exemples de médicaments à base de plantes à visée hypnotiques**

- Arkogélules valériane® (pour une gélule, il y a 350 mg de poudre de racine de valériane)
- Dormicalm® (pour un comprimé, il y a 125 mg d'extrait sec de racine de valériane extrait avec de l'éthanol à 70 % (3 - 6 : 1), 112,5 mg d'extrait sec de feuille de mélisse extrait avec du méthanol à 30 % (4 - 6 : 1) et 80 mg d'extrait sec de parties aériennes de passiflore extrait avec de l'éthanol à 50 % (5 - 7 : 1)).
- Anxemil® (pour un comprimé, il y a 200 mg d'extrait sec de parties aériennes de passiflore extrait avec de l'éthanol à 60 %)
- Omezelis® (pour un comprimé, il y a 50 mg d'extrait hydroalcoolique sec d'aubépine, 45 mg d'extrait hydroalcoolique sec de mélisse, 50 mg de lactate de calcium pentahydraté et 10 mg de thiosulfate de magnésium)
- Sympathyl® (pour un comprimé, il y a 124,35 mg d'oxyde de magnésium lourd, 75 mg d'extrait sec de sommité fleurie d'aubépine extrait avec de l'éthanol à 70 % (2,8 - 3,8 : 1) et 20 mg d'extrait sec de partie aérienne fleurie d'eschscolzia extrait avec de l'éthanol à 60 % (3,5 : 1)
- Spasmine® (pour un comprimé, il y a 120 mg d'extrait sec de racine de valériane extrait avec de l'éthanol à 60 % (3 - 6 : 1) et 100 mg de poudre de sommité fleurie d'aubépine)
- Euphytose® (pour un comprimé, il y a 50 mg d'extrait sec de racine de valériane extrait avec de l'éthanol à 60 % (1 - 5 : 1), 40 mg d'extrait sec de partie aérienne de passiflore extrait avec de l'éthanol à 60 % (1 - 4 : 1), 10 mg d'extrait sec de sommité fleurie d'aubépine extrait avec de l'eau (2 - 5 : 1), 10 mg d'extrait sec de sommité fleurie de ballote extrait avec de l'eau (2 - 4 : 1)) (66)

### **3.3.2 - Exemples de compléments alimentaires à base de plantes à visée hypnotiques**

- Arkorelax® sommeil Fort 8h cp (pour un comprimé, il y a 1 mg de mélatonine à libération immédiate, 0,9 mg à libération prolongée, 150 mg de racines de valériane, 100 mg de partie aérienne de passiflore, 0,7 mg de vitamine B6, 160 mg de partie aérienne d'Eschscholzia)

- Calmosine® Sommeil Bio Solution buvable (pour 10 mL, il y a 320 mg de feuilles de mélisse officinale, 60 mg de feuilles de verveine odorante).

- Chronodorm® double action mélatonine 1 mg tisane (pour un sachet, il y a 1 mg de mélatonine, des extraits de fleurs d'orange amère, de tilleul, de camomille sauvage, de menthe poivrée, de sauge ; pour les extraits, la posologie n'est pas indiquée)

- Chronodorm® double action mélatonine 1,9 mg cp bicouche (pour un comprimé, il y a 1,9 mg de mélatonine, 120 mg d'extrait sec de racines de valériane, 80 mg d'extrait de fleurs de passiflore, 50 mg d'extrait de parties aériennes de pavot de Californie)

- Chronodorm® phyto bio mélisse coquelicot camomille tilleul sol buv (pour une cuillère mesure, il y a 50 mg d'extrait sec de tilleul, 162 mg d'extrait sec de camomille, 112 mg d'extrait sec de coquelicot, 600 mg d'extrait sec de mélisse)

- Chronodorm® phyto bio mélisse coquelicot passiflore cp (pour un comprimé, il y a 56 mg d'extrait de parties aériennes de pétales de coquelicot, 250 mg de poudre de fleurs de passiflore et 400 mg d'extrait de feuilles de mélisse)

- D-Stress® sommeil cp (pour un comprimé, il y a 200 mg d'Eschscholzia californica, 42 mg de magnésium liposomal, 20 mg de taurine, 5 mg de vitamine PP, 1 mg de vitamine B5, 0,7 mg de vitamine B1, 0,5 mg de vitamine B2, 0,4 mg de vitamine B6, 33ug de vitamine B9, 4ug de vitamine B8)

- Granions® kid bio sommeil sol buv abricot (pour 3 cuillères à café, soit 15 ml, 325,5 mg d'eau de fleur d'oranger, 276,7 mg d'extrait de tilleul, 162,75 mg d'extrait de camomille, 162,75 mg d'extrait de verveine, 162,75 mg d'extrait d'eschscholzia, 81,4 mg d'extrait de passiflore)

- Noctesia® cp (pour trois comprimés, il y a 847 mg d'extrait de parties aériennes fleuries d'Eschscholzia et 353 mg d'extrait de racines de valérianes) (67)

## **4 - L'aromathérapie**

L'aromathérapie correspond au traitement par les huiles essentielles. Les huiles essentielles sont obtenues par extraction des racines, des fleurs et des tiges de plantes. La distillation à la vapeur d'eau et la méthode la plus courante, elle consiste en un passage de la vapeur d'eau à travers la plante disposée dans un grand alambic. Cela entraîne la libération des molécules aromatiques qui seront ensuite refroidies avant de retourner à l'état liquide. Dans un récipient appelé essencier, on verra alors une séparation entre l'eau florale et l'huile essentielle par différence de densité (68).

### **4.1 - Huiles essentielles ayant un intérêt**

Selon l'EMA, seules deux huiles essentielles peuvent être utilisées pour aider le patient atteint de troubles du sommeil. Ce sont les huiles essentielles de valériane d'Europe et de lavande fine/officinale/vraie (69,70).

### **4.2 - Comment les utiliser ?**

Le traitement par aromathérapie passe principalement par l'inhalation, le massage ou l'immersion dans un bain (dans lequel on aurait mis quelques gouttes d'huiles essentielles) (71).

Selon l'EMA, par voie orale, il faudra prendre 1 à 3 gouttes d'huile essentielle de lavande officinale 1 à 3 fois par jour ou 1 goutte d'huile essentielle de valériane d'Europe 30 minutes à 1 heure avant le coucher.

Pour usage externe, il faudra mettre 240 à 400 mg d'huile essentielle de valériane officinale dans un bain jusque 4 fois par jour ou alors 6 gouttes d'huile essentielle de lavande officinale par bain (69,70).

### **4.3 - Efficacité de l'aromathérapie dans l'insomnie**

La structure des différentes molécules retrouvées dans les huiles essentielles étant très complexe, cela va de pair avec la complexité de leur mode d'action. Lors de l'inhalation des huiles essentielles, des cellules réceptives interviennent dans un signal biologique (ce sont les récepteurs olfactifs). Ces récepteurs envoient alors un signal au bulbe olfactif qui transmet alors un signal au système limbique et à l'hypothalamus. C'est l'hypothalamus qui nous intéresse puisqu'il aura une action de régulation sur le sommeil de l'Homme.

Finalement, les signaux reçus permettent la libération de neurotransmetteurs comme la sérotonine (qui est un des précurseurs de la mélatonine), l'endorphine et la noradrénaline. Les différentes huiles essentielles vont amener à des sécrétions différentes de neurotransmetteurs, ce qui explique la spécificité de chacune d'entre elles (72).

Un article paru en 2021 avait pour objectif de réaliser une méta-analyse de l'efficacité thérapeutique de l'aromathérapie sur l'insomnie des articles disponibles dans la littérature anglaise jusqu'en octobre 2020.

Leurs recherches se limitaient à des études dont les sujets étaient âgés de 18 ans ou plus. On évaluait ensuite l'efficacité grâce à l'indice de qualité du sommeil de Pittsburgh (PSQI). C'est un questionnaire d'auto-évaluation qui évalue la qualité du sommeil grâce à 19 questions.

Cela limite bien évidemment l'impact des résultats, en effet, il faudrait d'autres échelles d'évaluation pour mesurer la réelle efficacité de l'aromathérapie sur les troubles du sommeil.

Le groupe témoin ne subissait aucune intervention ou seulement avec un placebo. Les essais étaient contrôlés et randomisés. L'aromathérapie était la seule thérapeutique utilisée.

Deux chercheurs indépendants ont effectué les recherches dans la littérature et la qualité de l'article était évaluée par l'échelle JADAD selon 4 critères : randomisation, dissimulation de l'allocation, double aveugle, retraits et abandons.

Le score variait alors de 0 à 7 points dont :

- 0 à 3 points pour une qualité faible
- 4 à 7 points pour une qualité haute (71)

Au final, 16 articles ont été inclus dans cette méta-analyse (19 comparaisons). Ces études ont été publiées entre 2014 et 2020. Les agents aromatiques utilisés dans ces études comprenaient de la lavande, du romarin, de l'écorce d'orange, de l'arbre à thé, de la menthe poivrée, des huiles essentielles mélangées et mixtes (71).

Les durées d'intervention variaient de 3 jours à 8 semaines, avec 15 comparaisons par inhalation, 2 comparaisons par massage, 1 comparaison par gélules et 1 comparaison par application cutanée (71).

La qualité de la littérature a été évaluée à l'aide de l'échelle JADAD, avec 2 comparaisons 7 points, 3 comparaisons 6 points, 3 comparaisons 5 points et 6 comparaisons 4 points (71).

Au total, 1 346 patients ont participé à cette étude, composée d'un groupe d'intervention (n=681) et d'un groupe témoin (n=665) (71).

La différence moyenne pondérée globale a montré que le score PSQI du groupe d'intervention était significativement inférieur à celui du groupe témoin (DMP : -2,52 ; IC à 95 % : -3,24 à -1,79). La différence entre les groupes d'intervention et les groupes témoins était statistiquement significative et l'aromathérapie a amélioré de manière significative la qualité du sommeil (71)

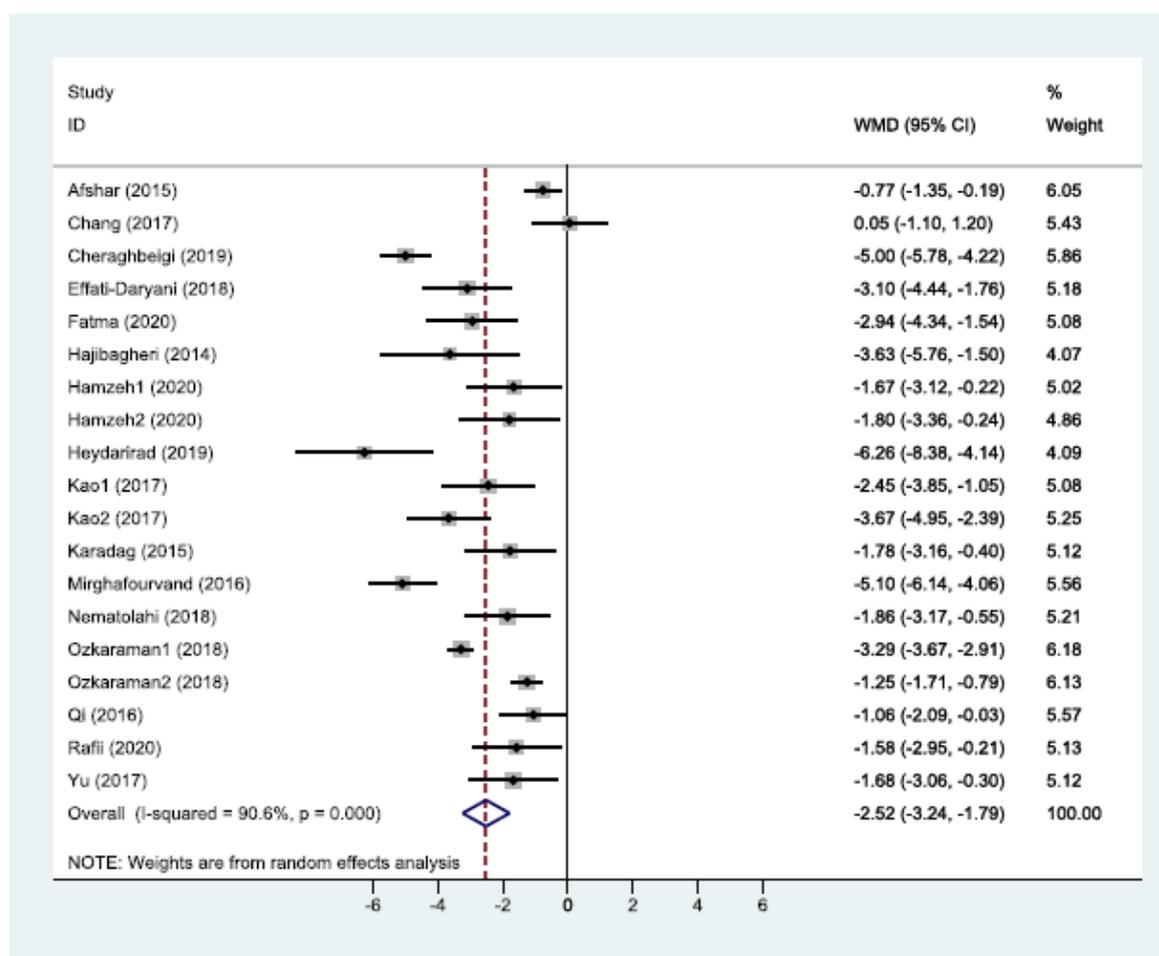


Figure 38 : Méta-analyse du groupe d'intervention par rapport au groupe témoin sur l'indice de qualité du sommeil (PSQI) pour les patients souffrant d'insomnie primaire

En raison de la grande hétérogénéité entre les études, les auteurs ont effectué sept analyses de sous-groupes :

- La zone d'étude
- La substance aromatique
- Le style
- La durée
- Le groupe témoin
- Le type de patient
- Le score Jadad (71)

L'analyse du style d'intervention en sous-groupe (Figure 39) a montré que l'effet du traitement du groupe d'intervention par inhalation était significativement meilleur que celui du groupe témoin. En revanche, dans le groupe massage, l'aromathérapie n'a eu aucun effet significatif sur l'insomnie. Cela pourrait signifier que l'aromathérapie par inhalation serait plus efficace que celle par massage dans l'accompagnement des personnes souffrant d'insomnie. Cependant, il subsiste un biais d'analyse à ce niveau. En effet, seulement deux études incluses dans la revue présentaient le massage à base d'huiles essentielles dans le traitement de l'insomnie. Le peu de sujets étudiés peut expliquer l'absence d'efficacité de cette méthode dans les résultats de la revue. Beaucoup pensent que l'aromathérapie par inhalation agit par la voie olfactive (71).

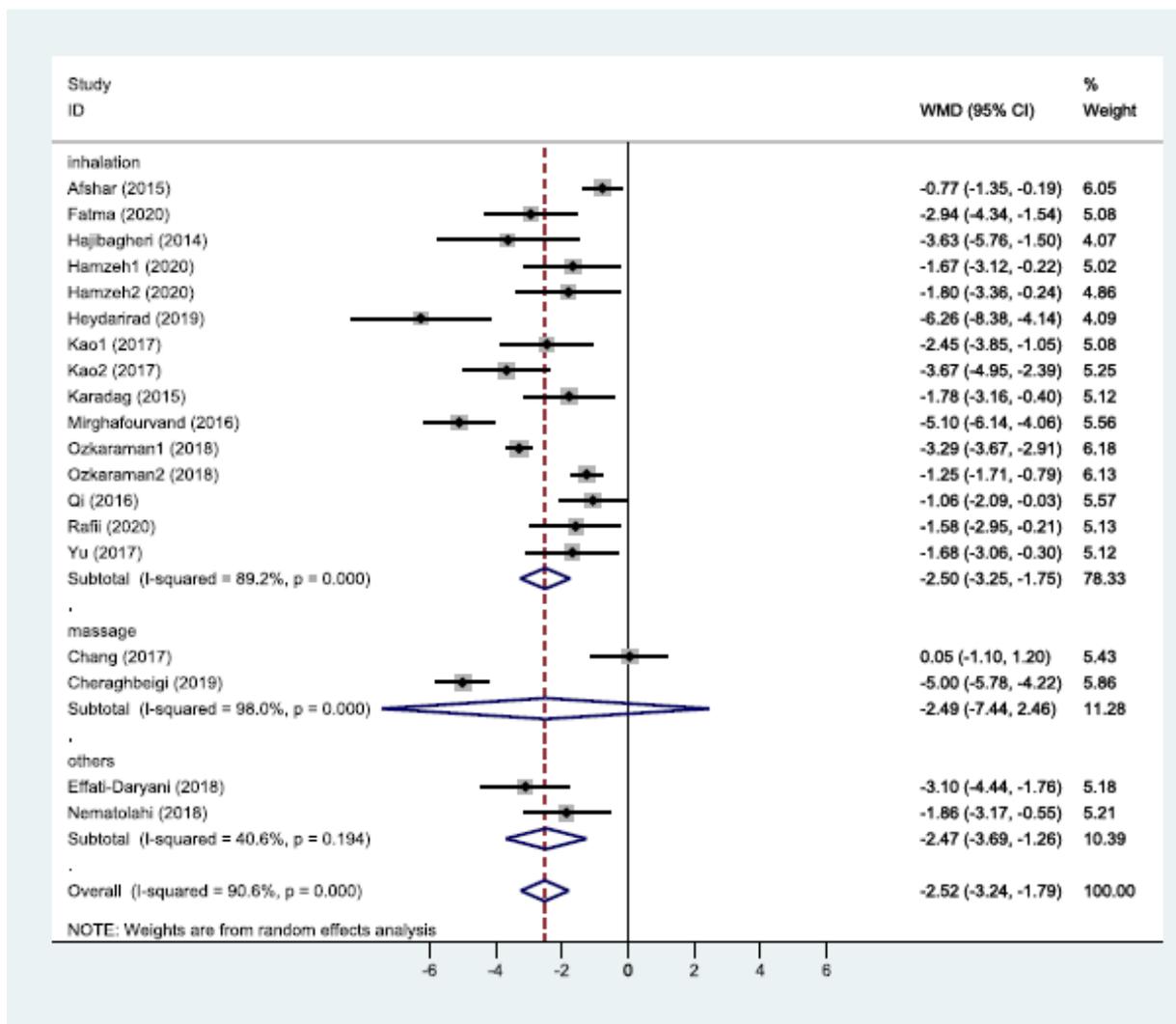


Figure 39 : Analyse en sous-groupe du style d'intervention

Ils ont également analysé les sous-groupes de périodes et les trois sous-groupes ont montré des avantages évidents (Figure 40). Seulement, il n'y a pas de différences notables entre les 3 sous-groupes. Cela pourrait nous amener à penser que la durée du traitement par aromathérapie n'influe pas sur l'efficacité du traitement chez les patients présentant des troubles du sommeil (71).

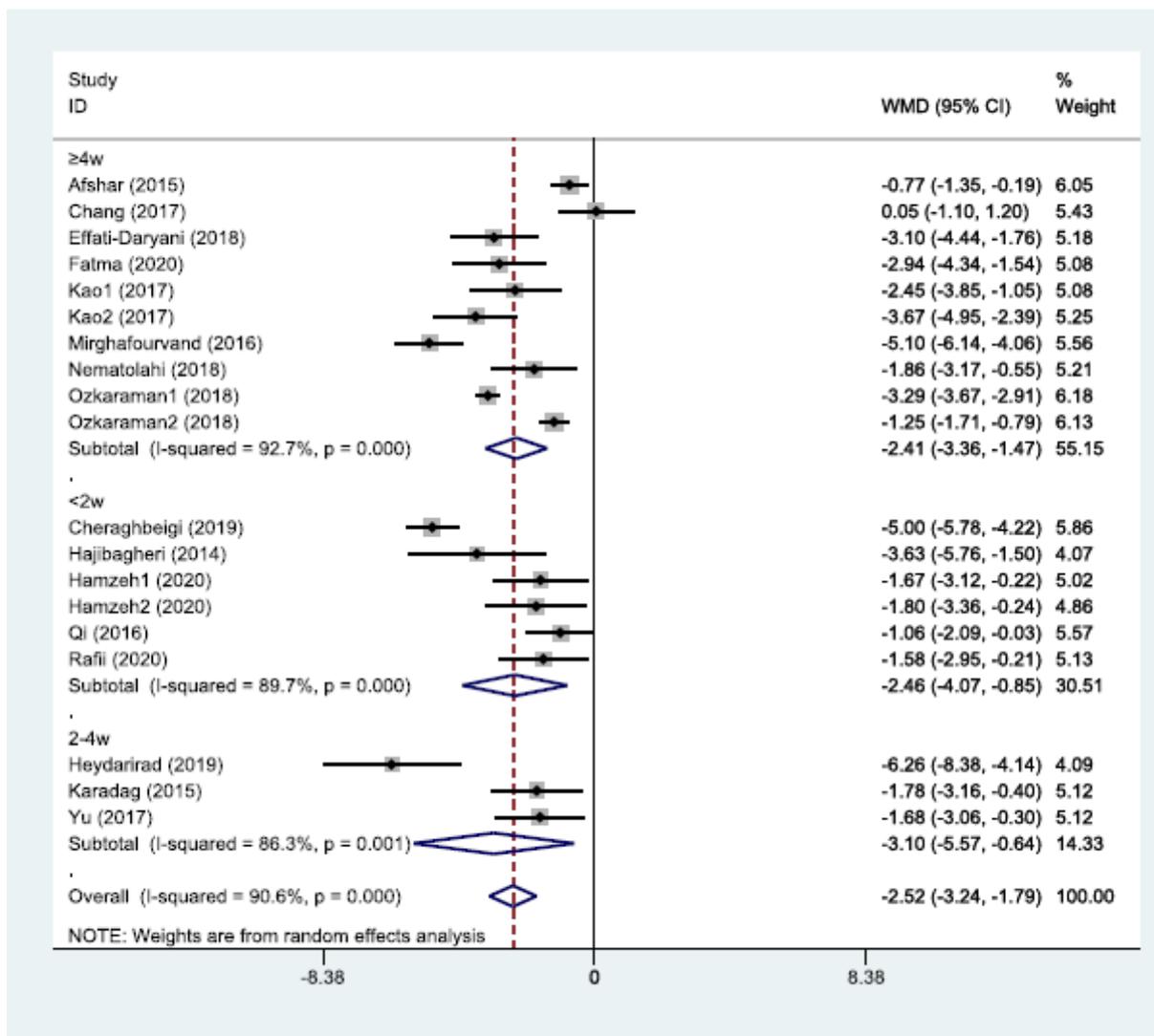


Figure 40 : Analyse en sous-groupes selon la durée d'intervention

Dans le sous-groupe aromatique (Figure 41), l'hétérogénéité était faible dans les trois expériences avec le sous-groupe rose, et chaque substance a montré un effet important sur l'insomnie (71).

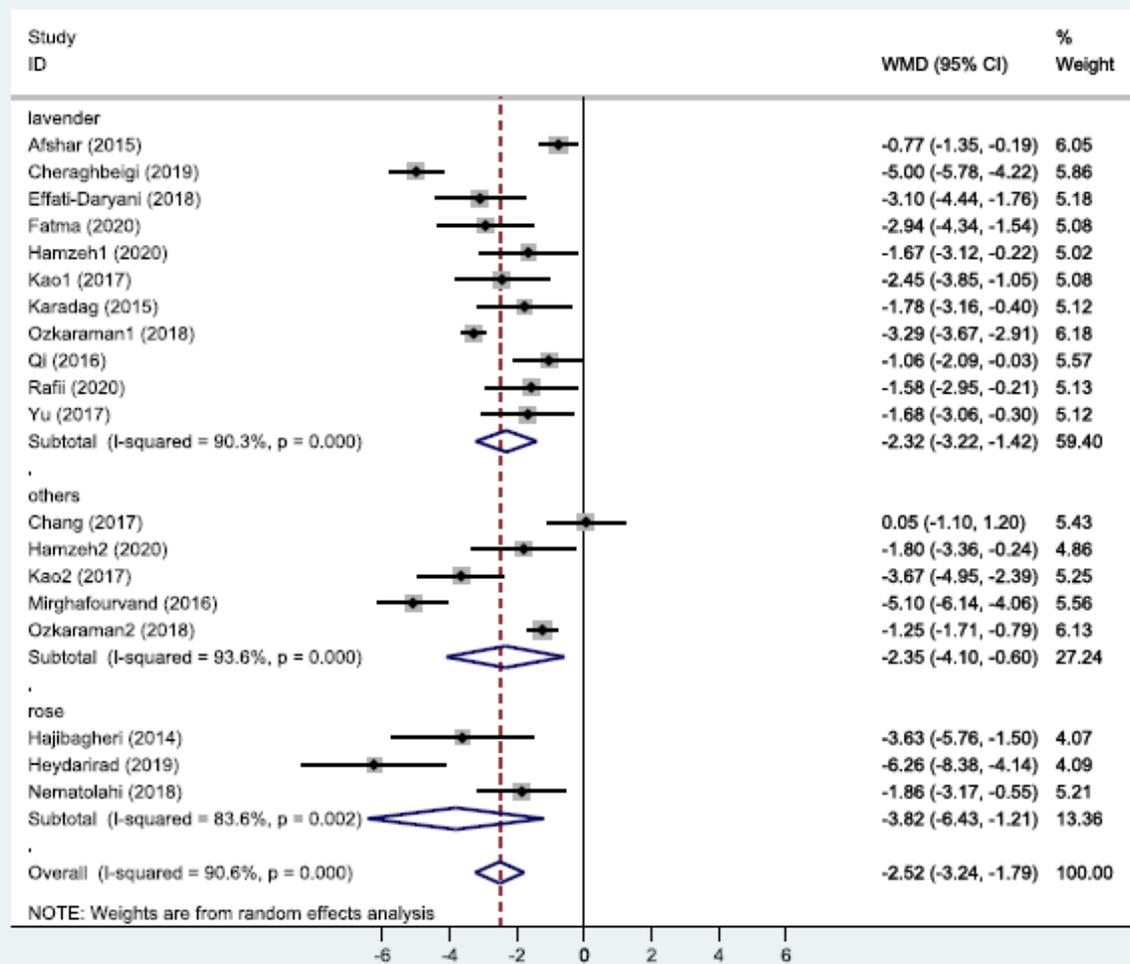


Figure 41 : Analyses en sous-groupes selon la substance aromatique

Selon les sous-groupes du groupe témoin, les groupes d'intervention avec et sans placebo ont tous montré des différences significatives (71).

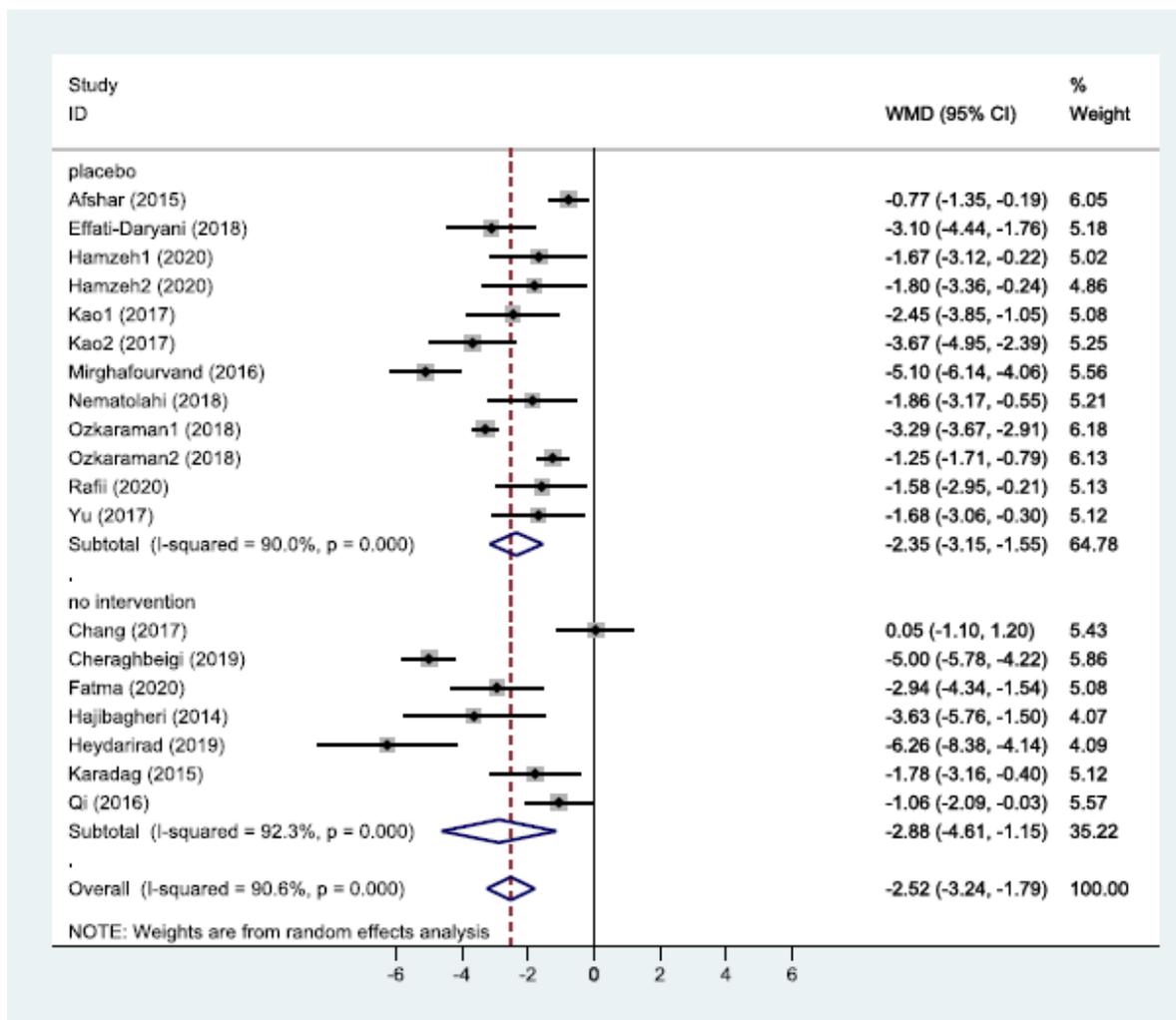


Figure 42 : Analyse en sous-groupe selon le type de groupe contrôlé (placebo ou sans intervention)

De plus, l'analyse en sous-groupe du score Jadad a démontré que les deux sous-groupes ont montré une différence significative avant et après le traitement. Cependant, cette différenciation entre les deux sous-groupes n'est pas inutile, car l'on pourrait penser que les articles ayant un score élevé seraient plus persuasifs quant à l'efficacité du traitement considéré. Pour rappel, le score de Jadad évalue l'article selon 4 critères : la randomisation, la dissimulation de l'allocation, l'analyse en double aveugle, les retraits et abandons (71).

Une étude a ensuite analysé l'efficacité de l'aromathérapie par inhalation chez des sujets souffrant de trouble du sommeil et a recherché l'huile essentielle ayant l'efficacité la plus probante. Elle s'est basée sur une multitude de recherches bibliographiques publiées de 2000 à juin 2019. Après sélection et exclusion des articles qui n'étaient pas bénéfiques à cette étude, il restait 34 articles dont les données ont été extraites et reportées selon les mesures ci-dessous (73).

Pour assurer la validité de l'étude, deux chercheurs évaluaient et reportaient les résultats, puis ces mêmes résultats étaient ensuite contrôlés par vérification croisée. Un autre chercheur évaluait en effet les mêmes articles et ils pouvaient ensuite comparer les deux résultats. Le sommeil a été analysé de manière quantitative mais également qualitative (73).

La technique de massage à l'aide d'huiles essentielles fut peu étudiée parmi les 34 articles, car celle-ci demande l'aide d'une tierce personne et est donc compliquée à mettre en place. Ainsi, seule l'inhalation fut étudiée pour valider ou non l'efficacité de l'aromathérapie (73).

13 des 34 articles utilisaient des huiles essentielles seules et 21 utilisaient des huiles essentielles associées. Parmi les 13 articles utilisant des huiles essentielles seules, 10 ont utilisé l'huile essentielle de lavande. Parmi les 21 articles qui utilisaient des huiles mélangées, l'huile essentielle de lavande fut utilisée 16 fois. Cela pointe le biais de cette étude bibliographique puisqu'un manque de variété d'huiles essentielles est apparu. 3 articles ont étudié l'inhalation indirecte (par un collier par exemple). 13 articles ont étudié un mélange d'inhalation directe et indirecte. 18 articles ont étudié les inhalations directes d'huiles essentielles (73).

L'utilisation d'une huile essentielle seule montrait en général une meilleure efficacité (valeur de l'effet à 0,720) que l'usage d'un mélange d'huiles essentielles (valeur de l'effet à 0,576) (73).

L'inhalation 1 à 3 fois avant d'aller se coucher a également montré une meilleure efficacité (valeur de l'effet à 0,661) que le port d'un collier diffusant des odeurs aromatiques ou d'autres méthodes pour une inhalation indirecte sur la journée (valeur de l'effet à 0,476) (73).

Il a été confirmé que les effets de l'aromathérapie étaient plus efficaces si elle était pratiquée avant de dormir et que la fréquence de l'inhalation d'arômes dans la journée n'avait que très peu d'impact sur l'efficacité durant la nuit (73).

Le résultat de cette étude montre que l'aromathérapie par inhalation était bénéfique dans l'accompagnement des patients souffrant de troubles du sommeil (73).

Selon un troisième article coréen, étudiant l'effet de l'aromathérapie sur l'amélioration de la qualité du sommeil, cette alternative thérapeutique constitue une excellente option tant sur le point économique qu'au niveau de la tolérance au traitement. Son principal avantage est qu'elle peut être utilisée sur une courte période sans besoin d'attendre un délai avant que le début de l'action thérapeutique (74).

Selon ces mêmes auteurs, des études antérieures auraient validé l'efficacité de certains mélanges d'huiles essentielles telles que la lavande, le géranium, la mandarine, la bergamote et la marjolaine (74).

Cet article se basait sur des recherches documentaires concernant des études dont les sujets étaient âgés de plus de 20 ans et qui pratiquaient dans le contexte de cette même étude des méthodes d'aromathérapie telles que l'inhalation, le massage et l'application cutanée d'huiles essentielles. En opposition, il pouvait y avoir une absence d'intervention ou un massage sans huile aromatique.

On pouvait alors comparer la durée du sommeil, la qualité du sommeil, son efficacité (fatigue diurne par exemple) et le degré de satisfaction de chaque sujet par rapport à son sommeil.

Les 13 études sélectionnées étaient toutes coréennes et publiées à partir de 2000. Le nombre de sujets dans chaque étude variait de 36 à 72 personnes (74).

4 des 13 études se basaient sur une comparaison entre un groupe traité et un groupe témoin randomisé. 1 des 13 études était une étude de cohorte. 8 des 13 études comparaient l'avant et l'après traitement dans un groupe traité par aromathérapie et dans un groupe témoin (74).

2 des 13 études ont utilisé l'huile de lavande. 2 des 13 études ont utilisé un mélange d'huile de lavande, de bergamote, un mélange d'huile de lavande et de menthe poivrée et enfin un mélange d'huile de lavande, de bergamote et de camomille. Le reste des huiles utilisées dans les dernières études étaient la sauge sclérée, le bois de rose, le citron, la marjolaine, l'ylang-ylang, l'eucalyptus et le romarin (74).

7 des 13 études discutaient de l'aromathérapie sous forme de massage. 3 des 13 études présentaient la méthode d'inhalation directe après pulvérisation sur un

mouchoir ou une compresse. 3 des 13 études impliquaient la méthode d'inhalation indirecte en mettant l'huile essentielle dans un collier ou un oreiller. Enfin, 1 des 13 études présentait l'aromathérapie par application de l'arôme sur une articulation par le biais d'une compresse (74).

4 études ont mesuré la qualité du sommeil et ont jugé que l'aromathérapie était efficace. 7 des 8 études qui ont mesuré le degré de troubles du sommeil ont jugé l'aromathérapie efficace sur cette variable. L'étude qui incluait l'analyse du degré de satisfaction par rapport à la nuit de sommeil et celle qui analysait l'efficacité du sommeil (avec l'impact diurne) ont toutes les deux jugé l'aromathérapie efficace (74).

Tableau 9 : Revue des 13 études incluses dans la revue

Study (year)	Aroma	Application	Design	Sample Size (n)	Outcome variables (effect)	Instrument validation?
Kim (2009) <sup>8</sup>	<i>Lavandula angustifolia</i> 1% + <i>Mentha arvensis</i> 1%	Massage	RCT	72	Sleep disturbance (+)	Yes
Kim et al. (2007) <sup>9</sup>	A blend of <i>L. angustifolia</i> , <i>Citrus sinensis</i> at a ratio of 2:2:1	Direct inhalation	Before and after	50	Pattern of sleep (+), satisfaction with sleep (+)	Yes No
Park et al. (2010) <sup>31</sup>	A blend of <i>L. angustifolia</i> , <i>C. bergamia</i> , <i>Ocimum basilicum</i> at a ratio of 2:2:1	Direct/indirect inhalation	Before and after	44	Pattern of sleep (+)	Yes
Park et al. (2012) <sup>6</sup>	A blend of <i>L. angustifolia</i> , <i>Aniba rosaeodora</i> at a ratio of 1:1	Indirect inhalation	RCT	60	Quality of sleep (+)	Yes
Seo and Chang (2009) <sup>32</sup>	A blend of <i>L. angustifolia</i> , <i>C. bergamia</i> , <i>Anthemis nobilis</i> at a ratio of 1:1:1, which was diluted 2.0% with <i>Simmondsia chinensis</i> carrier oil 20mL	Massage	Before and after	56	Pattern of sleep(+)	Yes
Yang et al. (2011) <sup>33</sup>	A blend of <i>L. angustifolia</i> , <i>M. arvensis</i> at a ratio of 1:1, which was diluted with <i>S. chinensis</i> carrier oil 20 mL	Massage	Before and after	62	Quality of sleep (+)	Yes
Won and Chae (2011) <sup>11</sup>	A blend of <i>M. arvensis</i> , <i>Eucalyptus radiata</i> , <i>A. rosaeodora</i> at a ratio of 5:2:3	Massage	RCT	42	Sleep disturbance (-)	Yes
Lee (2008) <sup>14</sup>	A blend of <i>L. angustifolia</i> , <i>C. bergamia</i> , 20 drops each, diluted with <i>S. chinensis</i> carrier oil 100 mL	Massage	Cohort	67	Sleep disturbance (+) (sleep efficiency)	No
Lee and Hwang (2011) <sup>34</sup>	A drop of 100% <i>L. angustifolia</i> oil	Direct inhalation	Before and after	67	Quality of sleep (+)	Yes
Lee et al. (2011) <sup>35</sup>	A blend of <i>C. bergamia</i> , <i>L. angustifolia</i> , <i>Anthemis nobilis</i> at a ratio of 2:1:1, diluted with <i>S. chinensis</i> carrier oil 20mL	Massage	Before and after	66	Sleep (+)	Yes
Jung and Jeon (2004) <sup>36</sup>	A blend of <i>L. angustifolia</i> , <i>C. bergamia</i> , <i>Anthemis nobilis</i> , <i>Salvia sclarea</i> at a ratio of 3:2:1	Massage	Before and after	37	Sleep disturbance (+)	No
Choi and Lee (2012) <sup>10</sup>	A blend of <i>L. angustifolia</i> , <i>Origanum majorana</i> , <i>Cananga odorata</i> at a ratio of 4:3:3	Direct inhalation	RCT	36	Sleep disturbance (+)	Yes
Hwang et al. (2011) <sup>37</sup>	<i>L. angustifolia</i> oil	Warm, wet pack	Before and after	45	Quality of sleep (-)	Yes

A partir de 12 articles mentionnant la taille de l'effet, les auteurs ont pu calculer la taille de l'effet moyenne étant de 3,72. Cela infirme que l'aromathérapie améliore significativement le sommeil.

Ensuite, grâce à une méta-analyse, il a été possible de supposer que la méthode d'inhalation était plus efficace que la méthode de massage, tout comme ils peuvent supposer que l'aromathérapie est plus efficace chez les participants atteints d'une maladie par rapport à ceux en bonne santé. Cela peut être expliqué par l'impact de certaines pathologies sur le sommeil, et par l'effet anxiolytique de l'aromathérapie

(un des multiples effets thérapeutiques validé par la science), pouvant ainsi réduire les troubles du sommeil provoqués par certaines pathologies (74).

Un des auteurs rapporte enfin, suite à une revue de la littérature sur les massages aromatiques, que masser ses deux mains avec de l'huile essentielle de lavande mélangée à d'autres huiles et l'huile de jojoba en base était une méthode efficace pour les troubles du sommeil (74).

Bien évidemment, les auteurs parlent également d'une efficacité encore meilleure de l'aromathérapie dans l'accompagnement des personnes anxieuses (taille de l'effet à 6,03), dépressives (taille de l'effet à 5,11) et stressées (taille de l'effet à 5,29). Pour rappel, la taille de l'effet chez les personnes souffrant de troubles du sommeil était de 3,72 selon les 12 articles recensés. Cependant, l'aromathérapie serait moins efficace pour réduire des douleurs chroniques (taille de l'effet à 1,97) (74).

Malgré tout, cette revue présente un biais majeur, celui de l'absence de mesures physiologiques de l'effet de l'aromathérapie sur le sommeil. En effet, la polysomnographie aurait pu être une bonne méthode d'analyse pour compléter ces recherches (74).

#### **4.4 - Risque de l'aromathérapie**

Pour la grossesse, l'allaitement et la population pédiatrique, les données sont insuffisantes, les mélanges d'huiles essentielles ne doivent donc pas être utilisés par voie orale chez des femmes enceintes, allaitantes et dans la population pédiatrique.

Les 3 risques recensés dans la monographie sont :

- Neurotoxicité

Les huiles essentielles contenant certains dérivés terpéniques (camphre, eucalyptol, menthol, pinènes, terpinène-4-ol) peuvent être neurotoxiques (risques de somnolences, convulsion et agitation) particulièrement chez les enfants et les personnes ayant des antécédents de convulsions ou d'épilepsie.

- Allergique

- Phototoxicité (pour l'huile essentielle de bergamote) (75)

Un article paru en 2021 estime que l'aromathérapie est, lorsqu'elle est utilisée pendant un délai raisonnable, une thérapie efficace dans l'accompagnement des

patients souffrant de troubles du sommeil avec moins d'effets secondaires que les alternatives pharmacologiques (71).

Les effets secondaires les plus fréquents suite à l'usage de l'aromathérapie sont : irritation des yeux, des muqueuses et de la peau ainsi que la sensibilisation (particulièrement lorsque les huiles essentielles utilisées contiennent des aldéhydes et des phénols ou lors de l'oxydation des monoterpènes provoquée par de mauvaises conditions de stockage). On peut également avoir des cas de phototoxicité lorsque les huiles contiennent des furocoumarines.

Finalement aucune étude n'a réellement prouvé que ces huiles essentielles sont nocives, certaines parlent de nocivité, mais l'auteur de cette revue observe qu'elles ne sont majoritairement pas sûres (72).

#### **4.5 - Population cible et posologie**

Au vu des études citées ci-dessus, l'aromathérapie pourrait cibler les patients sujets à une insomnie passagère ou chronique principalement provoquée par la dépression, l'anxiété, la douleur ou le stress.

La méthode recommandée serait l'inhalation d'une huile seule 1 à 3 heures avant le coucher.

La pratique de l'aromathérapie est déconseillée chez les enfants de moins de 12 ans, les femmes enceintes ou allaitantes. Il faudra également éviter l'utilisation d'huiles essentielles chez les personnes épileptiques et les asthmatiques.

### **5 - L'homéopathie**

Le mot homéopathie vient du grec « homios » (similaire) et pathos (maladie). C'est donc le principe de similitude qui prime dans cette méthode thérapeutique. La similitude est l'utilisation de substances étant à l'origine de symptômes d'une maladie pour traiter ces mêmes symptômes. Deux autres principes règnent, la dilution infinitésimale (les substances sont diluées de multiples fois) et la globalité (l'organisme en entier est la cible du traitement, ce n'est pas spécifique d'un organe).

Entre chaque dilution, la solution est fortement agitée (on appelle cela la dynamisation). Les dilutions se font généralement au centième (CH) ou au dixième (DH). Une dilution au centième signifie la dilution d'une partie de la substance dans 99 parties de solvant. Lorsqu'une souche présente une dénomination suivie de la mention

5CH, cela signifie qu'elle a été diluée 5 fois d'affilée au centième avec une phase dynamisation entre chaque dilution (76).

### **5.1 - Souches homéopathiques ayant un intérêt dans l'insomnie**

Selon la SFPC, les souches utilisables pour l'accompagnement des patients se plaignant d'insomnie seraient :

- Gelsemium 9CH
- Ignatia 9CH
- Nux vomica 9CH
- Coffea cruda 9CH
- Arsenicum album 9CH
- Passiflora composé (8 souches différentes)
- Sédatif PC (6 souches différentes) (77)

### **5.2 - Efficacité de l'homéopathie dans le traitement de l'insomnie**

Une étude a cherché à comparer l'efficacité de l'homéopathie à l'utilisation d'un placebo seul dans l'accompagnement de patients souffrant de troubles du sommeil. Cette étude se déroule à l'institut national de l'homéopathie et est conduite de manière randomisée en double aveugle.

Les sujets cible étaient des personnes âgées de 18 à 65 ans souffrant d'insomnie chronique.

La dose homéopathique administrée était en dilution centésimale ou en 50 millésimales avec un dosage individualisé pour chaque sujet (la souche et la posologie étaient individualisées selon les symptômes, l'historique clinique, les caractéristiques de l'individu, les expressions miasmiques... sous le contrôle de 3 homéopathes) Pour la dose centésimale, elle se composait de 4 globules de sucre de canne, humidifiée avec une goutte de la souche indiquée et conservée dans de l'éthanol. Il fallait répéter la prise selon le besoin de chaque sujet en respectant le principe homéopathique.

Pour la dose en 50 millésimales, elle comportait un seul globule de sucre de canne dissout dans 90 ml d'eau et ajout de 2 gouttes d'éthanol. La dose devait être prise après avoir effectué 10 mouvements uniformes et énergiques vers le bas avec le flacon dans 45 ml d'eau dans une tasse propre. Il fallait alors prendre 5 ml de ce liquide et jeter le reste du liquide de la tasse. La prise devait être faite par voie orale sur une langue propre à jeun.

Le traitement se déroulait sur une durée de 3 mois.

Tout comme pour le groupe traité par les souches homéopathiques, les sujets du groupe témoins étaient vus par les 3 médecins homéopathes. Ils recevaient alors une prescription « placebo » de sorte à ce que personne (sauf le pharmacien) ne sache dans quel groupe était chaque sujet (78).

Des conseils hygiéno-diététiques ont été apportés aux participants :

- Ne pas aller au lit avant l'heure du coucher (pour y faire autre chose par exemple)
- Dormir à heures régulières
- Ne pas faire de sieste après 15 heures
- Éviter la caféine après le déjeuner (78)

Ensuite, chaque participant était vu mensuellement pour effectuer un suivi de son sommeil global.

Un journal de sommeil était tenu par chaque patient contenant diverses informations telles que l'heure du coucher et du lever, le temps passé au lit, la période de sommeil total estimée, le nombre et la durée des interruptions du sommeil et la qualité du sommeil.

Ces données ont ensuite été importées dans un calculateur de journal de sommeil principal (MSDC), ils ont ainsi obtenu des valeurs de 6 items qui sont : la latence d'endormissement (item 1), le temps d'éveil au milieu de la nuit (item 2), le temps d'éveil avant l'heure de réveil habituel (item 3), les heures passées au lit (item 4), le temps total de sommeil en heures (item 5) et l'efficacité du sommeil (item 6) (78).

L'indice de gravité de l'insomnie (ISI) ou indice d'altération du sommeil était mesuré. Cet outil se composait de 7 items. Il s'agissait d'un instrument d'auto-évaluation qui permettait d'évaluer la perception qu'avait le participant de sa propre insomnie (78).

Dans cette étude 60 patients ont été gardés, car ils remplissaient les critères d'éligibilité. Il y avait 30 participants dans le groupe IH (traités par homéopathie) et 30 patients dans le groupe témoin (groupe placebo).

Au final, 55 patients ont terminé l'étude (5 ont abandonné, 2 dans le groupe IH et 3 dans le groupe témoin).

Au début de l'étude, les résultats étaient similaires entre les deux groupes (sans différence significative,  $P > 0,01$ ) (Tableau 10). Seul le paramètre « heures passées au lit » semble être plus élevé chez le groupe témoin, mais cela peut être dû au hasard (78).

Tableau 10 : Comparaison de base des résultats aux différents scores. Une valeur de  $p < 0,01$  est considérée comme statistiquement significative.

Baseline comparison of the outcome scores (N = 60).			
Outcome measures	Homeopathy; n=30	Control; n=30	P value <sup>a</sup>
ISI score	20.6 ± 3.4	20.1 ± 4.3	0.573
	Sleep diary items		
• Item 1	65.8 ± 33.9	82.4 ± 72.6	0.261
• Item 2	123.1 ± 44.3	129.0 ± 53.1	0.642
• Item 3	57.4 ± 30.2	59.4 ± 31.8	0.803
• Item 4	6.6 ± 1.2	7.6 ± 1.1	0.002*
• Item 5	2.5 ± 1.3	3.1 ± 1.3	0.113
• Item 6	37.5 ± 17.8	39.7 ± 15.1	0.611

<sup>a</sup> Unpaired t test;  $P < 0.01$  considered as statistically significant.

\* Significant differences.

Sur 3 mois d'étude, on observe une amélioration significative du score d'indice de gravité de l'insomnie en comparaison aux valeurs de base ( $p < 0,001$ ) et de 5 des 6 paramètres du journal de sommeil ( $p < 0,01$ , il n'y a que le 3<sup>ème</sup> item, temps d'éveil avant l'heure de réveil habituel où  $p = 0,371$ ) (tableau 11).

Dans le groupe témoin, le score d'indice de gravité de l'insomnie s'est également amélioré ( $p < 0,001$ ) tout comme l'item 6 du journal de sommeil (l'efficacité du sommeil,  $p < 0,001$ ). Cela montre donc que l'hygiène de vie imposée aux sujets est une part importante de l'amélioration globale du sommeil des patients sujets aux insomnies (78).

Tableau 11 : Changement après 3 mois de traitement dans chaque groupe. Une valeur de  $p < 0,01$  est considérée comme statistiquement significative.

Intra-group changes after 3 months of treatment (N = 60).				
Outcome measures	Baseline: mean ± sd	After 3 mo: mean ± sd	Changes: mean ± sd (95% CI)	P value <sup>a</sup>
ISI score	20.6 ± 3.4	Homeopathy (n=30): 13.9 ± 4.6	6.7 ± 5.6 (4.6 to 8.8)	< 0.001*
		Sleep diary items		
• Item 1	65.8 ± 33.9	55.2 ± 28.4	10.6 ± 13.6 (5.5 to 15.7)	< 0.001*
• Item 2	123.1 ± 44.3	107.2 ± 50.0	15.9 ± 26.7 (5.9 to 25.9)	0.003*
• Item 3	57.4 ± 30.2	53.9 ± 22.0	3.5 ± 21.2 (-4.4 to 11.5)	0.371
• Item 4	6.6 ± 1.2	7.0 ± 1.2	-0.4 ± 0.6 (-0.6 to -0.1)	0.002*
• Item 5	2.5 ± 1.3	3.4 ± 1.3	-0.9 ± 0.6 (-1.1 to -0.6)	< 0.001*
• Item 6	37.5 ± 17.8	48.2 ± 17.0	-10.8 ± 5.6 (-12.8 to -8.7)	< 0.001*
ISI score	20.1 ± 4.3	Placebo (n=30): 16.6 ± 3.3	3.5 ± 4.1 (1.9 to 5.0)	< 0.001*
		Sleep diary items		
• Item 1	82.4 ± 72.6	77.4 ± 57.6	5.0 ± 23.6 (-3.8 to 13.8)	0.258
• Item 2	129.0 ± 53.1	120.9 ± 50.6	8.1 ± 36.5 (-5.5 to 21.7)	0.235
• Item 3	59.4 ± 31.8	49.3 ± 42.5	10.2 ± 35.0 (-2.9 to 23.2)	0.122
• Item 4	7.6 ± 1.1	7.4 ± 1.2	0.2 ± 0.6 (-0.0 to 0.4)	0.105
• Item 5	3.1 ± 1.3	3.3 ± 1.3	-0.2 ± 0.5 (-0.4 to -0.0)	0.018
• Item 6	39.7 ± 15.1	43.6 ± 15.5	-3.9 ± 5.9 (-6.1 to -1.7)	0.001*

<sup>a</sup> Paired t test;  $P < 0.01$  considered as statistically significant.

\* Significant differences.

La différence entre le groupe de sujets traités par l'homéopathie et le groupe placebo après 3 mois d'études était juste significative ( $p = 0,014$  et taille de l'effet à 0,663) mais significative pour les items 4, 5 et 6 du journal de sommeil (temps passé au lit, temps total de sommeil en heure, efficacité du sommeil,  $p < 0,001$  et une taille d'effet respectivement de 0,955, 1,118 et 1,214) (tableau 12).

On observe donc tout de même une amélioration significative du sommeil chez les patients traités par homéopathie par rapport à ceux du groupe placebo après 3 mois de traitement (78).

Tableau 12 : Différences entre les 2 groupes après 3 mois de traitement. Une valeur de  $p < 0,01$  est statistiquement significative.

Group differences after 3 months of treatment.					
Outcomes	Changes in IH group; mean $\pm$ sd	Changes in Placebo group; mean $\pm$ sd	Mean difference $\pm$ SE (95% CI)	P value <sup>a</sup>	Cohen's d
ISI score	6.7 $\pm$ 5.6	3.5 $\pm$ 4.1	3.2 $\pm$ 1.3 (0.7 to 5.7)	0.014	0.663
Sleep diary items					
• Item 1	10.6 $\pm$ 13.6	5.0 $\pm$ 23.6	5.7 $\pm$ 5.0 (-4.3 to 15.6)	0.260	0.299
• Item 2	15.9 $\pm$ 26.7	8.1 $\pm$ 36.5	7.8 $\pm$ 8.3 (-8.7 to 24.4)	0.347	0.249
• Item 3	3.5 $\pm$ 21.2	10.2 $\pm$ 35.0	-6.6 $\pm$ 7.5 (-21.6 to 8.3)	0.377	0.233
• Item 4	-0.4 $\pm$ 0.6	0.2 $\pm$ 0.6	-0.5 $\pm$ 0.1 (-0.8 to -0.2)	0.001*	0.955
• Item 5	-0.9 $\pm$ 0.6	-0.2 $\pm$ 0.5	-0.6 $\pm$ 0.1 (-0.9 to -0.3)	< 0.001*	1.118
• Item 6	-10.8 $\pm$ 5.6	-3.9 $\pm$ 5.9	-6.8 $\pm$ 1.5 (-9.8 to -3.9)	< 0.001*	1.214

<sup>a</sup> Unpaired t test,  $P < 0.01$  considered as statistically significant.

\* Significant differences.

Une seconde étude a pour objectif d'évaluer les résultats polysomnographiques chez des sujets humains jeunes ayant un antécédent d'insomnie induite par le café. Le but était de comparer les effets d'une dose de placebo contre les effets de Coffea cruda ou Nux vomica.

Les sujets étaient âgés de 18 à 31 ans et devaient avoir présenté dans le passé des insomnies induites par le sommeil. Le choix entre Nux vomica ou Coffea cruda pour traiter chaque sujet était basé sur leurs scores CMHO (échelle d'hostilité cynique de Cook-Medley, plus le score est élevé plus la méfiance du sujet est importante) et leurs scores ASI (indice de sensibilité à l'anxiété, sensibilité à des sensations corporelles associées à l'anxiété telles que les palpitations cardiaques, la transpiration excessive ou les sensations de suffocations, un score ASI élevé est source de développement de troubles anxieux) mais également selon leur âge et leur sexe.

C'est une étude polysomnographique à domicile sur 4 semaines. Certaines croyances parlent de neutralisation des effets de l'homéopathie par le café. Les sujets devaient donc accepter, et ce pendant toute la durée de l'étude, de ne plus boire de café. La caféine ne neutralisant pas les effets de l'homéopathie, ils devaient alors, 1 semaine avant la première nuit de mesure du sommeil de base, commencer d'autres boissons caféinées et stabiliser leur consommation pour que la baisse de l'insomnie

ne soit pas expliquée par l'arrêt total de la caféine. La seule consigne était de ne pas consommer de boissons caféinées ou de tabac dans les 6 heures précédant chaque polysomnographie (79)

La semaine 1, la polysomnographie mesurait le sommeil de base. La semaine 2, elle mesurait l'effet du placebo en aveugle simple sur la nuit 8 (donc la 1ère nuit de la 2ème semaine). La semaine 3, elle mesurait à nouveau le sommeil de base. Puis la semaine 4, elle mesurait l'effet des deux souches homéopathiques en double aveugle sur la nuit 22 (soit la 1ère nuit de la 4ème semaine).

Tous les sujets devaient remplir l'indice de qualité du sommeil de Pittsburgh (PSQI) 5 fois durant l'étude :

- Avant les sessions de mesures polysomnographiques
- À la fin de chaque semaine d'étude

Puis avant chaque mesure polysomnographique, les sujets devaient remplir une échelle de profil d'état d'esprit (POMS, profil des états d'humeurs en français, une échelle qui permet d'évaluer les différents états émotionnels du sujet) (79).

Cependant, les heures de coucher et de sommeil variaient selon le jour de la semaine, il était donc demandé aux sujets de choisir deux jours consécutifs et de répéter les mêmes jours chaque semaine pour la mesure polysomnographique (79).

Les flacons contenant les placebos étaient étiquetés pour le masquage et codés par des nombres. Il était alors demandé aux sujets de dissoudre 3 granules sous la langue la nuit 8 (c'étaient donc des granules de placebo) et 3 granules la nuit 22 (c'était des granules homéopathiques de Coffea cruda 30CH ou Nux vomica 30CH). La moitié de chaque groupe de personnalité a reçu Coffea cruda 30CH et l'autre moitié Nux vomica 30CH (79).

Un total de 59 sujets a été retenu pour participer à l'étude. Cependant, un des critères d'inclusion de l'étude était un temps minimum de 4 heures de sommeil par nuit et 5 des 59 sujets ne remplissaient pas ce critère (ou n'avaient pas suffisamment d'enregistrement de base pour l'analyse de leurs données).

Il y a donc eu 54 participants à cette étude, 26 ont reçu Coffea cruda et 28 ont reçu Nux vomica la nuit 22 (79).

La mesure polysomnographique à domicile posait certains soucis au niveau de la quantité de données récupérées. En effet, les sujets étaient parfois indisponibles certaines nuits, certaines données ont été perdues suite à un débranchement des câbles de la batterie ou des électrodes.

Sur les 4 nuits où le sommeil de base a été mesuré (nuit 1 et 2, nuit 15 et 16), les sujets ont en moyenne permis la mesure de  $2,96 \pm 1,00$  nuits. Pour les 2 nuits possibles respectivement pour les semaines de placebo et de remèdes homéopathiques, les sujets ont en moyenne permis la mesure de  $1,39 \pm 0,74$  et  $1,33 \pm 0,67$  jours, respectivement, la semaine du placebo et du remède (79).

Tableau 13 : Résultats de régression pour les analyses intra-sujet sur les moyennes des nuits de remède combinées (22/23) par rapport aux moyennes des nuits de placebo combinées (8/9), en contrôlant pour le genre, les scores de personnalité, le temps total au lit et les moyennes des nuits de base combinées (1/2/15/16).

Outcome variable	Both remedies (n = 54)			Nux Vomica only (n = 28)			Coffea Cruda only (n = 26)		
	$\beta$	95%CI	$R^2$	$\beta$	95%CI	$R^2$	$\beta$	95%CI	$R^2$
TST	69.5***	(39.4, 99.7)	0.52	52.8**	(14.9, 90.8)	0.60	92.7**	(38.3, 147.1)	0.51
Stage 2 (min)	36.6***	(19.6, 53.6)	0.51	29.3**	(8.3, 50.3)	0.60	45.9**	(14.9, 76.8)	0.46
NREM	54.8***	(32.0, 77.6)	0.50	45.9**	(19.4, 72.3)	0.60	67.3**	(24.8, 109.8)	0.44
SWS	13.3**	(5.3, 21.4)	0.46	12.4*	(1.8, 23.0)	0.47	15.2*	(1.5, 28.8)	0.48
Stage changes	22.9***	(12.1, 33.7)	0.47	20.9**	(5.9, 35.8)	0.49	25.0**	(7.3, 42.8)	0.44
Awakenings	4.1***	(2.0, 6.2)	0.49	4.1*	(1.0, 7.2)	0.45	4.1*	(0.9, 7.2)	0.61
Arousal index	0.8†	(-0.6, 1.6)	0.63	1.3**	(0.5, 2.1)	0.77	0.2	(-1.4, 1.8)	0.61
Type 2 arousals	3.1**	(0.99, 5.2)	0.51	3.0*	(0.2, 5.8)	0.49	3.2†	(-0.3, 6.7)	0.55
POMS-fatigue	-1.1*	(-2.0, -0.2)	0.45	-1.0	(-2.3, -0.4)	0.52	-1.3†	(-2.6, 0.04)	0.34
Weekly PSQI global score	-0.2	(-0.9, 0.5)	0.30	-0.2	(-1.3, 1.0)	0.24	-0.3	(-1.2, 0.6)	0.43

TST, temps total de sommeil ; SWS, sommeil à ondes lentes (stades 3 et 4 min) ; NREM, sommeil sans mouvements rapides des yeux ; PSQI, indice de qualité du sommeil de Pittsburgh (des scores plus élevés indiquent un sommeil subjectivement plus médiocre) ; POMS, échelle de profil de l'état d'humeur.

$p < 0.10$ .

\*  $p < 0.05$ .

\*\*  $p < 0.01$ .

\*\*\*  $p < 0.001$ .

Ce tableau montre un temps total de sommeil (TST) plus long chez le groupe traité par les remèdes homéopathiques et plus long chez le groupe traité par Coffea cruda par rapport au groupe traité par Nux vomica. Le sommeil sans mouvement des yeux est également plus long tout comme le sommeil lent profond (SWS) par rapport au groupe placebo.

Cependant, les réveils nocturnes sont légèrement plus fréquents dans le groupe traité par les remèdes homéopathiques (79).

Entre le groupe traité par Nux vomica et celui traité par Coffea cruda, on ne retrouvait pas de différences significatives sur les valeurs obtenues suite aux analyses

polysomnographiques. Coffea cruda semble tout de même selon les résultats de cette étude plus efficace dans l'accompagnement des troubles du sommeil.

En plus de cela, les sujets ayant reçu Coffea cruda ont fait part d'une meilleure diminution de leur fatigue la nuit après la prise de leur traitement par rapport à la nuit après la prise du placebo. Ils ont également rapporté des perturbations du sommeil plus importantes avec le placebo par rapport aux remèdes homéopathiques (on est bien sur une évaluation qualitative).

Le reste des indices qualitatifs (l'indice PSQI hebdomadaire par exemple) ne différait pas entre la semaine du placebo et la semaine du remède homéopathique (79).

Cette étude évite le biais selon lequel l'on pourrait penser à une amélioration de la qualité du sommeil grâce à un effet temporel. En effet, le fait de mesurer le sommeil de base sur les nuits 1 et 2, mais également sur les nuits 15 et 16 permet d'écartier ce biais d'analyse, puisque dans le cas où un effet temporel se ferait ressentir, les nuits 15 et 16 seraient de meilleures qualités. Les résultats polysomnographiques suite à la prise des remèdes homéopathiques la nuit 22 étaient, en effet, comparés à la nuit 15-16 qui correspond au sommeil de base (79).

À la différence de nombreuses études sur les remèdes homéopathiques, celle-ci présente l'avantage de reposer non seulement sur des critères qualitatifs, mais également sur des critères quantitatifs avec les mesures polysomnographiques. Et cela valide l'hypothèse de départ puisque les résultats polysomnographiques montrent une efficacité des remèdes homéopathiques par rapports au placebo (79).

Selon les dirigeants de l'étude, le fait de laisser la prise du placebo en simple aveugle et celle des deux remèdes en double-aveugle, séparément, permet de réduire le risque d'entrelacement entre les effets du placebo et du remède (on estime qu'il n'y a pas d'impact de la prise du remède sur les résultats pris le lendemain de la nuit du placebo puisque la prise du remède se fait plus tard) (79).

Un des inconvénients de cette étude est la courte durée de mesures des enregistrements polysomnographiques suite à l'administration du placebo ou des remèdes homéopathiques (seulement deux nuits). On pourrait estimer que les sujets étaient encore, suite à la prise du remède homéopathique en phase de transition, et

que l'effet voulu (favoriser le sommeil), serait encore plus probant dans les semaines voire les mois qui allaient venir (79).

Une revue bibliographique a également été menée en juillet 2009 sans restriction de date ou de langue pour définir l'efficacité de l'homéopathie dans le traitement de l'insomnie. Seules les études sur les humains ont été gardées.

Sur les 296 articles jugés pertinents pour cette étude, seulement 39 ont été retenus. Elles ont été séparées en deux catégories : celles sur les médicaments homéopathiques et celles sur le traitement par un homéopathe (80).

Parmi les études sur les médicaments homéopathiques, 4 essais contrôlés par placebo et randomisés ont été trouvés puis une étude de cohorte non contrôlée (une étude de cohorte est une étude qui regroupe des personnes ayant des caractéristiques communes ou exposées à un facteur de risque commun sur un certain laps de temps, l'objectif est de définir comment cette caractéristiques ou ce facteur de risque peut provoquer un résultat spécifique).

Parmi les 4 essais contrôlés et randomisés, on retrouve une étude sur des médicaments homéopathiques individualisés et 3 sur des médicaments homéopathiques formulés (80).

Parmi les études sur le traitement par un homéopathe, aucune étude contrôlée et randomisée n'a été retrouvée, ils ont cependant retrouvé une étude de cohorte et plus de 2600 études de cas (80).

### Etudes sur les médicaments homéopathiques

La première étude était un essai contrôlé randomisé (type croisé) menée en double aveugle au Brésil. Parmi 44 patients qui ont été randomisés, seuls 26 ont été analysés.

Deux médecins homéopathes ont validé l'attribution à chaque patient d'un médicament homéopathique individualisé suivi d'un placebo ou l'inverse (placebo puis médicament homéopathique).

Sur ces 26 patients, 19 ont été randomisés. 13 ont été analysés jusqu'à 45 jours et seulement 9 jusqu'à 3 mois sachant que chaque phase de traitement durait 45 jours. La durée totale de l'étude devait donc être de 3 mois (avec 45 jours sous homéopathie et 45 jours sous placebo).

Tous les 15 jours, des mesures devaient être effectuées sur la durée du sommeil, la latence d'endormissement, la qualité du sommeil et une évaluation clinique par les homéopathes devait être effectuée.

Dans les deux groupes, on a observé une amélioration significative dès le jour 15 à tous les points de mesure, aucune différence notable n'a été observée entre les deux groupes.

La seconde étude est également un essai contrôlé randomisé en double aveugle mais cette fois-ci mené en France. Les sujets sélectionnés sont des patients atteints d'insomnie et ayant reçu des benzodiazépines à petite dose pendant 3 mois au minimum. 61 patients ont été analysés, ils étaient en moyenne âgés de 54 ans.

Les patients recevaient soit Homeogene-46®, soit Sedatif-PC®, soit un placebo et la durée de l'étude était de 1 mois. Les chercheurs n'ont observé aucune différence significative entre les 3 groupes. La demande de la part des patients de retour au traitement par benzodiazépines était quasiment identique entre les trois groupes (80).

Homeogène-46® contenait : Stramonium 3DH, Hyoscyamus niger 3DH, Passiflora incarnata 3DH, Ballota foetida 3DH et Nux moschata 4CH.

Sedatif-PC® contenait : Aconitum napellus 6CH, Belladonna 6CH, Calendula officinalis 6CH, Abrus precatorius 6CH, Chelidonium majus 6CH et Viburnum opulus 6CH.

La troisième étude est une étude randomisée contrôlée menée en Allemagne sur 29 patients dont 1 a abandonné en cours de route. Ces patients avaient tous des difficultés à s'endormir ou à rester endormis. Ils dormaient tous en moyenne 8 heures par nuit au début de l'étude. Un groupe de patient a reçu le médicament homéopathique étudié (Requiesana®) et un autre groupe a reçu un placebo, et cela, pendant une durée de 1 mois.

57% des patients du groupe traité par Requiesana® ont signalé une amélioration contre seulement 29 % dans le groupe traité par placebo. Cette différence n'est cependant pas jugée significative. Le temps de sommeil a augmenté dans le groupe homéopathie de manière non-significative tandis qu'il reste inchangé dans le groupe placebo.

La latence de sommeil et le nombre de réveils nocturnes ont diminué dans les deux groupes tandis que la qualité du sommeil s'est améliorée dans les deux groupes (80).

Requiesana® contenait deux médicaments à base de plantes : le pavot de Californie (*Eschscholzia californica*) et l'avoine verte (*Avena sativa*), ainsi que deux médicaments homéopathiques : Coffea D3 et Arnica D3.

La 4ème étude sur les médicaments homéopathiques est une étude randomisée et contrôlée menée en Afrique du Sud sur 30 patients atteints d'insomnie depuis plus d'un an. Leur insomnie était due à une excitabilité nerveuse et un flux constant d'idées.

Les patients auraient été répartis au hasard entre un groupe recevant la souche Coffea Cruda 200c et un groupe recevant un placebo, et cela, durant une durée d'un mois.

Les chercheurs n'ont pas observé de différences significatives entre le groupe placebo et le groupe homéopathie par rapport à la durée de sommeil et l'amélioration du schéma de sommeil.

De plus, cette étude a pu être vivement critiquée, car certains participants auraient pu choisir entre un flacon homéopathique et un placebo. Le processus de randomisation est donc remis en question dans le cadre de cette étude (80).

Enfin, la dernière étude portant sur les médicaments homéopathiques est une étude de cohorte prospective menée en Allemagne sur 320 patients pendant une durée de 1 mois. Le but est en effet d'observer un groupe de patients dans le temps et de voir comment différents traitements vont affecter leur insomnie.

Un groupe de patients a reçu Neurexan®, un traitement homéopathique (ils étaient 156 à être analysés).

Un autre groupe a reçu de la valériane (ils étaient 164 à être analysés). Cette étude n'était ni randomisée, ni en double aveugle. Les patients et les chercheurs étaient donc conscients des traitements qui étaient administrés et cela pouvait donc biaiser en partie les résultats.

La durée de sommeil au bout de 2 semaines d'études a augmenté de 2,2 heures dans le groupe homéopathie et de 2 heures dans le groupe valériane.

La latence d'endormissement au bout de 2 semaines d'études a baissé de 37 minutes dans le groupe homéopathie et de 38 minutes dans le groupe valériane.

Enfin, la fatigue diurne au bout de 3 semaines d'études a montré une amélioration chez 49 % des sujets du groupe homéopathie et chez 32 % des sujets du groupe valériane (ils n'ont rapporté aucune fatigue diurne après les 3 semaines d'études) (80).

Neurexan® contenait : Passiflora incarnata D2, Avena sativa D2, Coffea arabica D12 et Zincum isovalerianicum D4.

### Etudes sur des traitements de patients accompagnés par des homéopathes

Une 1ère étude menée par Witt et al. est une étude de cohorte menée en Allemagne suivant 493 patients dont 35, seulement, souffraient d'insomnie. La durée d'étude était d'un an et les patients devaient choisir eux même leur traitement (entre un remède homéopathique et un remède conventionnel non cité).

Les patients recevant le traitement homéopathique ont montré une amélioration plus importante de la sévérité de leurs symptômes par rapport à ceux traités par le remède conventionnel, mais la différence n'est pas considérée comme significative (80).

Une seconde étude à plus petite échelle porte cette fois-ci sur le suivi de 5 patients atteints de troubles du sommeil liés à leur dépendance à l'alcool. Ils reçoivent alors tous un traitement homéopathique individualisé, et cela, pendant une durée de 3 mois.

Des améliorations sont observées au niveau de la qualité du sommeil, des journaux de sommeil et de l'indice de qualité du sommeil de Pittsburgh. Les chercheurs ont également pu observer une amélioration dans les mesures de dépendance à l'alcool.

2 patients ont montré des améliorations marquées, deux ont montré des améliorations légères et 1 n'a montré aucune amélioration.

Le problème majeur de cette étude en dehors du faible nombre de sujets est l'absence de contrôle, il n'y a pas de comparaison remède homéopathique contre placebo donc il est difficile de différencier l'efficacité de la souche homéopathie du contexte et de l'hygiène de vie des patients durant toute la durée de l'étude (80).

Une 3ème étude a examiné 234 patients consultant un homéopathe. 17 de ces 234 patients étaient atteints d'insomnie. Chacun des 234 patients avait reçu un traitement homéopathique individualisé pendant 3 mois.

Parmi les 17 patients souffrant d'insomnie : 6 n'ont pas fourni assez de données et n'ont donc plus été suivi, 2 n'ont montré aucun changement, 7 ont montré une amélioration de leur état de sommeil et 2 ont signalé une amélioration significative de leur insomnie (80).

Une 4ème étude portait sur 500 cas au Royaume-Uni avec au minimum 5 des 500 patients qui souffraient d'insomnie. Le nombre total de patients atteints d'insomnie n'a pas pu être récupéré. Chacun de ces patients a vu une ou plusieurs fois le médecin homéopathe et a reçu un traitement homéopathique individualisé. Sur les 5 patients atteints d'insomnie, 4 ont montré une amélioration de leur état.

Bien évidemment, un des biais principaux de l'étude est l'absence de randomisation ainsi que la faible quantité de sujets analysés (80).

Pour récapituler les biais principaux des études citées dans cette revue :

- Les résultats sont souvent basés sur des valeurs qualitatives et non quantitatives donc ces valeurs restent subjectives.
- L'absence de randomisation peut amener les patients ou les praticiens à remonter principalement des résultats positifs.
- Les études portent sur un nombre souvent trop faible de sujets, réduisant l'impact de l'étude et son intérêt dans la littérature (80).

### **5.3 - Risques**

La majorité des personnes tolèrent bien l'homéopathie, ces traitements comportent peu de risques et représentent une option à considérer chez les patients à risque de développer des effets secondaires suite à la prise d'hypnotiques, même non listés.

### **5.4 - Population cible et posologie**

Au vu des études citées ci-dessus, l'homéopathie pourrait cibler principalement les femmes enceintes, allaitantes ou les enfants ayant des troubles légers du sommeil et suivant une hygiène de vie rigoureuse.

Il sera également nécessaire que le patient soit suivi par un médecin homéopathe qui adaptera les posologies selon les besoins et que le patient ne soit pas réticent à cette thérapeutique.

### III) Choix du traitement hypnotique selon le besoin et le profil du patient

Pour aider à la dispensation au comptoir, voici ci-dessous le travail de fond de ma thèse : un arbre décisionnel qui nous permet à l'officine, d'avoir, en un coup d'œil rapide, une aide pour le choix du traitement selon le profil et la demande du patient. Cet arbre reprend les différentes parties sur les cibles et posologies des différents hypnotiques dispensés sans ordonnance en officine.



## IV) DISCUSSION ET CONCLUSION

Pour conclure, les insomnies montrent une certaine diversité dans les symptômes et les causes. Il est primordial de savoir diriger le patient vers la solution la plus adaptée en prenant en compte l'ensemble des conditions de délivrance de chaque traitement.

La première cause de l'insomnie à éliminer est une hygiène du sommeil non adaptée. Il est primordial de rappeler au patient les conseils hygiéno-diététiques avant de proposer un traitement médicamenteux, mais également de vérifier qu'elles continuent à être appliquées lorsque le patient est sous traitement. Une hygiène de sommeil adaptée permet en effet une synthèse endogène de mélatonine, qui entraîne par la suite un bon rythme du sommeil.

Si le patient respecte les règles d'hygiène nécessaire à un sommeil de bonne qualité, nous pouvons ensuite lui proposer divers traitements disponibles sans ordonnance en pharmacie.

Aux patients non réfractaire à l'homéopathie, il peut être intéressant de leur proposer un traitement homéopathique. On pourra alors leur proposer des souches telles que : Gelsemium 9CH, Ignatia 9CH, Nux vomica 9CH, Coffea cruda 9CH, Arsenicum album 9CH, Passiflora composé (8 souches différentes) et Sédatif PC (6 souches différentes). Nous pouvons également nous intéresser à l'homéopathie lorsque la patiente est enceinte ou allaitante ou lorsqu'il s'agit d'un enfant de moins de 6 ans n'ayant pas de syndrome de retard de phase.

Un des traitements le plus souvent proposé en pharmacie pour les insomnies ponctuelles est la doxylamine (connue en pharmacie sous le nom commercial Donormyl®), un antihistaminique utilisé contre les nausées de la femme enceinte mais également pour les troubles du sommeil ponctuels. Il est indispensable de rappeler au patient que le traitement ne doit pas aller au-delà de 5 jours consécutifs et de vérifier l'absence de glaucome à angle fermé ou de prédisposition ainsi que l'absence de risque de rétention urinaire (la doxylamine favorise ces deux complications). On ne pourra le proposer qu'à partir de 15 ans, il faudra bien évidemment le déconseiller chez les personnes âgées et/ou polymédicamentées qui présenteront un risque de syndrome anticholinergique augmenté et chez lesquels la somnolence diurne peut être plus dangereuse (risque de chute par exemple).

Toujours pour les insomnies ponctuelles, nous pouvons conseiller au patient de pratiquer des inhalations d'huiles essentielles seules 1 à 3 heures avant le coucher. L'aromathérapie par inhalation reste la plus efficace, il est également préférable d'inhaler une huile essentielle seule plutôt qu'un mélange d'huile essentielle. Nous ne pouvons proposer l'inhalation d'huile essentielle qu'aux patients de plus de 6 ans, à l'exclusion des femmes enceintes et allaitantes.

Si les insomnies sont répétées, d'autres critères seront à prendre en compte. Il faudra principalement vérifier la nature de l'insomnie, en particulier si elle est due à de l'anxiété. En cas d'insomnie liée à l'anxiété, nous pouvons conseiller de la phytothérapie ou des compléments alimentaires à base de plantes. La phytothérapie sera déconseillée chez les enfants de moins de 12 ans, ainsi que chez les femmes enceintes et allaitantes. Cependant si l'insomnie n'est pas liée à l'anxiété ou qu'elle se manifeste par des réveils nocturnes, nous pouvons conseiller de la mélatonine.

La plante majeure indiquée pour l'insomnie répétée due à une anxiété est la valériane. L'extrait hydro-alcoolique préparé avec 40-70 % d'éthanol (3-7,4 :1) de la racine de valériane présente un usage médical bien établi pour le « soulagement des troubles du sommeil ».

Si le stress à l'origine de l'insomnie est accompagné de palpitations, nous pouvons proposer de la passiflore.

En cas de stress ou d'éréthisme cardiaque (sensibilité excessive du cœur aux stimuli, se manifestant par des palpitations, une augmentation de la fréquence cardiaque et une nervosité accrue), nous pouvons proposer de l'aubépine.

D'autres plantes sont utilisées contre les insomnies telles que la mélisse, le houblon, l'avoine ou l'eschscolzia.

Chez les enfants et adolescents ayant un syndrome de retard de phase, les patients souffrant d'un trouble du sommeil lié à un décalage horaire, les patients de plus de 65 ans ayant une latence d'endormissement allongée sans lien avec de l'anxiété, nous pourrions proposer de la mélatonine à libération immédiate. Si le patient se plaint de réveils nocturnes, nous pouvons lui conseiller de la mélatonine à libération prolongée. Le Circadin® contient de la mélatonine à libération prolongée mais dosée à 2 mg et est donc dispensable uniquement sur ordonnance, il existe cependant des compléments alimentaires contenant de la mélatonine à libération prolongée disponibles sans ordonnance avec de la mélatonine dosée à moins de 2 mg.

Au final, il existe de nombreuses alternatives aux apparentés aux benzodiazépines disponibles sans ordonnances. En effet, bien que ces traitements soient efficaces, ils présentent de nombreux effets secondaires. Les complications majeures incluent la tolérance, la dépendance et l'effet rebond à l'arrêt. C'est pourquoi il est conseillé de limiter la prescription à 4 semaines au maximum. Le zolpidem est également catégorisé comme assimilé stupéfiant et nécessite un contrôle rigoureux lors de la dispensation (ordonnance sécurisée, numéro d'ordonnancier, chevauchement interdit...). Cependant de nombreux patients continuent à être traités par ces médicaments sur des durées supérieures à 4 semaines, en raison de la difficulté de l'arrêt. Un sevrage progressif est nécessaire. Il serait donc intéressant de se concentrer sur de futures recherches à la déprescription des apparentés au benzodiazépines, que ce soit avec ou sans la dispensation de médicaments de phytothérapie ou compléments alimentaires disponibles sans ordonnance.

## V) BIBLIOGRAPHIE

1. Inserm [Internet]. [cité 28 avr 2024]. Insomnie, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/insomnie/>
2. Pharmacomédicale. [cité 21 oct 2022]. Hypnotiques : Les points essentiels. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/hypnotiques-les-points-essentiels>
3. VIDAL. [cité 24 oct 2022]. Les traitements de l'insomnie. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/psychisme/insomnie/medicaments.html>
4. Universalis E. Encyclopædia Universalis. [cité 24 oct 2022]. Mélatonine. Disponible sur: <https://www.universalis.fr/encyclopedie/melatonine/>
5. Pharmacorama. [cité 4 nov 2023]. Sérotonine. Disponible sur: <https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/mediateurs/medicaments-impact-serotoninergique/serotonine/>
6. CENAS. [cité 24 oct 2022]. Qu'est-ce que la mélatonine ? Disponible sur: <https://www.cenas.ch/hygiene-du-sommeil/quest-ce-que-la-melatonine/>
7. Quera-Salva MA, Claustrat B. [publié le 1<sup>er</sup> décembre 2018] Mélatonine : aspects physiologiques et pharmacologiques en relation avec le sommeil, intérêt d'une forme galénique à libération prolongée (Circadin®) dans l'insomnie. L'Encéphale. Volume 44, numéro 6, pages 548-557.
8. Benoit M. [publié le 1<sup>er</sup> octobre 2006]. Devenir des rythmes avec l'âge. L'Encéphale. Volume 32, numéro 5 partie 2, pages 846-848.
9. Haimov I, Laudon M, Zisapel N, Souroujon M, Nof D, Shlitzner A, et al. [publié le 16 juillet 1994] Sleep disorders and melatonin rhythms in elderly people. Volume 309, numéro 6948, page 167.
10. Danel T, Touitou Y. [publié en novembre 2001]. Alcohol, chronobiology and sleep. Pathol Biol (Paris). Volume 49, numéro 9, pages 726-731.
11. INSV (Institut National du Sommeil et de la Vigilance). [cité 28 avr 2024]. 10 recommandations de nos médecins du sommeil pour bien dormir ! Disponible sur: <https://institut-sommeil-vigilance.org/10-recommandations-de-nos-medecins-du-sommeil-pour-bien-dormir/>
12. Touitou Y. [publié le 1<sup>er</sup> mai 2005]. La mélatonine, pour quoi faire ? Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine. Volume 189, numéro 5, pages 879-891.
13. Quera-Salva MA, Kilic-Huck U, Vecchierini MF. [publié le 1<sup>er</sup> juin 2021]. La mélatonine et son usage dans les troubles circadiens du rythme veille sommeil : recommandations de la société française de recherche et de médecine du sommeil (SFRMS). Médecine du Sommeil. Volume 18, numéro 2, pages 55-69.
14. VIDAL. [cité 26 oct 2022]. Mélatonine - Complément alimentaire. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/melatonine.html>
15. Boutin JA. [publié le 1<sup>er</sup> janvier 2022]. Mélatonine - Petit précis à l'usage des trop enthousiastes. Med Sci (Paris). Volume 38, numéro 1, pages 89-95.

16. Ait Abdellah S, Raverot V, Gal C, Guinobert I, Bardot V, Blondeau C, et al. [publié en septembre 2023]. Bioavailability of Melatonin after Administration of an Oral Prolonged-Release Tablet and an Immediate-Release Sublingual Spray in Healthy Male Volunteers. Volume 23, numéro 3, pages 257-265.
17. Détails d'une brève - CRPV. [cité 18 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.pharmacovigilance-iledefrance.fr/d%C3%A9tails-dune-br%C3%A8ve/281>
18. VIDAL. [cité 1 nov 2022] Doxylamine Sandoz conseil. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/doxylamine-sandoz-conseil-56619.html>
19. Dupuis G, Vaugeois JM. [publié le 1<sup>er</sup> février 2020]. Les effets anti-H1 intéressants dans les insomnies de maintien : réflexion sur les intérêts comparés de la doxylamine et de la doxépine. L'Encéphale. Volume 46, numéro 1, pages 80-82.
20. Sjöqvist F, Lasagna L. [publié en février 1967]. The hypnotic efficacy of doxylamine. Clin Pharmacol Ther. Volume 8, numéro 1, pages 48-54.
21. Roussin A, Bouyssi A, Pouché L, Pourcel L, Lapeyre-Mestre M. (publié en 2013). Misuse and dependence on non-prescription codeine analgesics or sedative H1 antihistamines by adults: a cross-sectional investigation in France. PLoS One. Volume 8, numéro 10.
22. VIDAL. [cité 1 juin 2024]. Quelles sont les origines de la phytothérapie ? Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/utilisation/bon-usage-phytotherapie-plantes/origines-phytotherapie.html>
23. Wikipédia. [cité 16 déc 2023]. Valériane officinale. Disponible sur: [https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Val%C3%A9riane\\_officinale&oldid=209015173](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Val%C3%A9riane_officinale&oldid=209015173)
24. VIDAL. [cité 10 nov 2022]. Valériane - Phytothérapie. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/valeriane-valeriana-officinalis.html>
25. European Medicines Agency. [cité 4 mai 2024]. Valerianae radix - herbal medicinal product. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/valerianae-radix>
26. BRUNETON J. [publié en mai 2016] Pharmacognosie - Phytochimie - Plantes Médicinales 5e éd. Lavoisier. Paris. 1504 pages
27. Schulz H, Stolz C, Müller J. [publié en juillet 1994]. The effect of valerian extract on sleep polygraphy in poor sleepers : a pilot study. Pharmacopsychiatry. Volume 27, numéro 4, pages 147-151.
28. Leathwood PD, Chauffard F, Heck E, Munoz-Box R. [publié en juillet 1982]. Aqueous extract of valerian root (*Valeriana officinalis* L.) improves sleep quality in man. Pharmacol Biochem Behav. Volume 17, numéro 1, pages 65-71.
29. Taibi DM, Vitiello MV, Barsness S, Elmer GW, Anderson GD, Landis CA. [publié en mars 2009]. A randomized clinical trial of valerian fails to improve self-

- reported, polysomnographic, and actigraphic sleep in older women with insomnia. *Sleep Med.* Volume 10, numéro 3, pages 319-328.
30. Coxeter PD, Schluter PJ, Eastwood HL, Nikles CJ, Glasziou PP. [publié en décembre 2003]. Valerian does not appear to reduce symptoms for patients with chronic insomnia in general practice using a series of randomised n-of-1 trials. *Complement Ther Med.* Volume 11, numéro 4, pages 215-222.
  31. Wikipédia. [cité 16 déc 2023]. Passiflore. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Passiflore&oldid=210296782>
  32. VIDAL. [cité 16 avr 2023]. Passiflore - Phytothérapie. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/passiflore-passiflora-incarnata.html>
  33. Acadpharm. [cité 15 déc 2023]. Passiflore. Disponible sur: <https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Passiflore>
  34. European Medicines Agency. [cité 4 mai 2024]. Passiflorae herba - herbal medicinal product. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/passiflorae-herba>
  35. Lee J, Jung HY, Lee SI, Choi JH, Kim SG. [publié en janvier 2025]. Effects of *Passiflora incarnata* Linnaeus on polysomnographic sleep parameters in subjects with insomnia disorder: a double-blind randomized placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol.* Volume 35, numéro 1, pages 29-35.
  36. Ngan A, Conduit R. [publié en août 2011]. A double-blind, placebo-controlled investigation of the effects of *Passiflora incarnata* (passionflower) herbal tea on subjective sleep quality. *Phytother Res.* Volume 25, numéro 8, pages 1153-1159.
  37. Kim G, Kim Y, Yoon S, Kim S, Yi SS. [publié le 19 décembre 2019]. Sleep-inducing effect of *Passiflora incarnata* L. extract by single and repeated oral administration in rodent animals. *Food Sci Nutr.* Volume 8, numéro 1, pages 557-566.
  38. Wikipédia. [cité 16 déc 2023]. Aubépine. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Aub%C3%A9pine&oldid=209589110>
  39. Acadpharm. [cité 15 déc 2023]. Aubépine. Disponible sur: <https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Aub%C3%A9pine>
  40. European Medicines Agency. [cité 4 mai 2024]. Crataegi folium cum flore - herbal medicinal product. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/crataegi-folium-cum-flore>
  41. Can OD, Ozkay UD, Oztürk N, Oztürk Y. [publié en août 2010]. Effects of hawthorn seed and pulp extracts on the central nervous system. *Pharm Biol.* Volume 48, numéro 8, pages 924-931.
  42. Dahmer S, Scott E. [publié le 15 février 2010]. Health Effects of Hawthorn. *afp.* Volume 81, numéro 4, pages 465-468.

43. Wikipédia [cité 16 déc 2023]. Mélisse officinale. Disponible sur:  
[https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=M%C3%A9lisse\\_officinale&oldid=208122366](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=M%C3%A9lisse_officinale&oldid=208122366)
44. European Medicines Agency. [cité 5 mai 2024]. *Melissae folium* - herbal medicinal product. Disponible sur:  
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/melissae-folium>
45. Cases J, Ibarra A, Feuillère N, Roller M, Sukkar SG. [publié en décembre 2011]. Pilot trial of *Melissa officinalis* L. leaf extract in the treatment of volunteers suffering from mild-to-moderate anxiety disorders and sleep disturbances. *Med J Nutrition Metab.* Volume 4, numéro 3, pages 211-218.
46. Wikipédia. [cité 16 déc 2023]. Houblon. Disponible sur:  
<https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Houblon&oldid=210547664>
47. European Medicines Agency. [cité 5 mai 2024]. HopGuard Gold. Disponible sur:  
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/veterinary/EPAR/hopguard-gold>
48. VIDAL. [cité 24 oct 2023]. Houblon - Phytothérapie. Disponible sur:  
<https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/houblon-humulus-lupulus.html>
49. Min B, Ahn Y, Cho HJ, Kwak WK, Jo K, Suh HJ. [publié en mai 2023]. Chemical compositions and sleep-promoting activities of hop (*Humulus lupulus* L.) varieties. *J Food Sci.* Volume 88, numéro 5, pages 2217-2228.
50. Creapharma [cité 3 nov 2023]. Ballote noire (*Ballota nigra* L.). Disponible sur:  
<https://www.creapharma.ch/heilpflanzen/ballote-noire/>
51. Wikipédia [cité 16 déc 2023]. Coquelicot. Disponible sur:  
<https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Coquelicot&oldid=209571989>
52. Wikipedia [cité 16 déc 2023]. *Galium odoratum*. Disponible sur:  
[https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Galium\\_odoratum&oldid=204982141](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Galium_odoratum&oldid=204982141)
53. Wikipédia [cité 16 déc 2023]. *Eschscholzia*. Disponible sur:  
<https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Eschscholzia&oldid=182748569>
54. European Medicines Agency. [cité 5 mai 2024]. *Eschscholziae herba* - herbal medicinal product. Disponible sur:  
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/eschscholziae-herba>
55. Wikipédia [cité 16 déc 2023]. Bigaradier. Disponible sur:  
<https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Bigaradier&oldid=209506818>
56. Wikipédia [cité 16 déc 2023]. Tilleul commun. Disponible sur:  
[https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Tilleul\\_commun&oldid=205763611](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Tilleul_commun&oldid=205763611)
57. Acadpharm. [cité 16 déc 2023]. Tilleul. Disponible sur:  
<https://dictionnaire.acadpharm.org/w/Tilleul>
58. European Medicines Agency [cité 5 mai 2024]. *Tiliae flos* - herbal medicinal product. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/tiliae-flos>

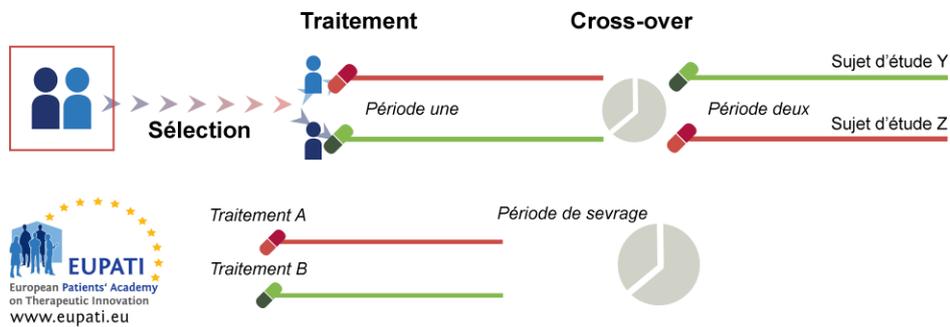
59. Wikipédia [cité 16 déc 2023]. Aloysia citrodora. Disponible sur: [https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Aloysia\\_citrodora&oldid=209023359](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Aloysia_citrodora&oldid=209023359)
60. European Medicines Agency [cité 5 mai 2024]. Verbenae citriodora folium - herbal medicinal product. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/verbenae-citriodora-folium>
61. Wikipédia [cité 16 déc 2023]. Avoine cultivée. Disponible sur: [https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Avoine\\_cultiv%C3%A9e&oldid=207919918](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Avoine_cultiv%C3%A9e&oldid=207919918)
62. European Medicines Agency [cité 5 mai 2024]. Avenae herba - herbal medicinal product. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/avenae-herba>
63. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. [cité 2 juin 2024]. Les compléments alimentaires, nécessité d'une consommation éclairée. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/les-compl%C3%A9ments-alimentaires-n%C3%A9cessit%C3%A9-dune-consommation-%C3%A9clair%C3%A9e>
64. Ministère du travail, de la santé et des solidarités [cité 2 juin 2024]. Compléments alimentaires. Disponible sur: <https://sante.gouv.fr/sante-et-environnement/denrees-alimentaires/article/complements-alimentaires>
65. VIDAL [cité 2 juin 2024]. Les compléments alimentaires sont-ils des médicaments ? Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/utilisation/bon-usage-complements-alimentaires/complements-alimentaires-pas-medicaments.html>
66. Accueil - Base de données publique des médicaments [cité 1 juin 2024]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php#result>
67. VIDAL [cité 5 nov 2023]. Les compléments alimentaires contre les insomnies. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/psychisme/insomnie/complements-alimentaires.html>
68. VIDAL [cité 1 juin 2024]. Qu'est-ce que l'aromathérapie ? Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/utilisation/bon-usage-phytotherapie-plantes/aromatherapie.html>
69. European Medicines Agency [Internet]. [cité 5 mai 2024] Valerianae aetheroleum - herbal medicinal product. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/valerianae-aetheroleum>
70. European Medicines Agency [cité 5 mai 2024]. Lavandulae aetheroleum - herbal medicinal product. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/lavandulae-aetheroleum>
71. Tang Y, Gong M, Qin X, Su H, Wang Z, Dong H. [publié le 1<sup>er</sup> juin 2021]. The Therapeutic Effect of Aromatherapy on Insomnia: a Meta-Analysis. J Affect Disord. Volume 288, pages 1-9.

72. Ali B, Al-Wabel NA, Shams S, Ahamad A, Khan SA, Anwar F. [publié le 1<sup>er</sup> août 2015]. Essential oils used in aromatherapy: A systemic review. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*. Volume 5, numéro 8, pages 601-611.
73. Cheong MJ, Kim S, Kim JS, Lee H, Lyu YS, Lee YR, et al. [publié le 5 mars 2021]. A systematic literature review and meta-analysis of the clinical effects of aroma inhalation therapy on sleep problems. *Medicine (Baltimore)*. Volume 100, numéro 9.
74. Hwang E, Shin S. [publié en février 2015]. The effects of aromatherapy on sleep improvement: a systematic literature review and meta-analysis. *J Altern Complement Med*. Volume 21, numéro 21, pages 61-68.
75. Formulaire-national [cité 18 déc 2023]. Mélange huiles essentielles par voie orale. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2022/12/30/formulaire-national-melange-he-voie-orale-ntpp1281-2023.pdf>
76. VIDAL [cité 1 juin 2024]. Bien utiliser les médicaments d'homéopathie. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/homeopathie/medicaments-homeopathie.html>
77. Monteil M., SFPC. Prise en charge de l'insomnie chez l'adulte à l'officine. Disponible sur : <https://www.omedit-normandie.fr/media-files/40067/2023-12-05-fiche-reflexe-insomnie-chez-l-adulte-a-l-officine.pdf>
78. Michael J, Singh S, Sadhukhan S, Nath A, Kundu N, Magotra N, et al. [publié en avril 2019]. Efficacy of individualized homeopathic treatment of insomnia: Double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Complement Ther Med*. Volume 43, pages 53-59.
79. Bell IR, Howerter A, Jackson N, Aickin M, Baldwin CM, Bootzin RR. [publié en mai 2011]. Effects of homeopathic medicines on polysomnographic sleep of young adults with histories of coffee-related insomnia. *Sleep Med*. Volume 12, numéro 5, pages 505-511
80. Cooper KL, Relton C. [publié en octobre 2010]. Homeopathy for insomnia: a systematic review of research evidence. *Sleep Med Rev*. Volume 14, numéro 5, pages 329-337.
81. EUPATI Toolbox. [cité 1 nov 2022]. Méthodologies des essais cliniques. Disponible sur: <https://toolbox.eupati.eu/resources/methodologies-des-essais-cliniques/?lang=fr>

## VI) ANNEXES

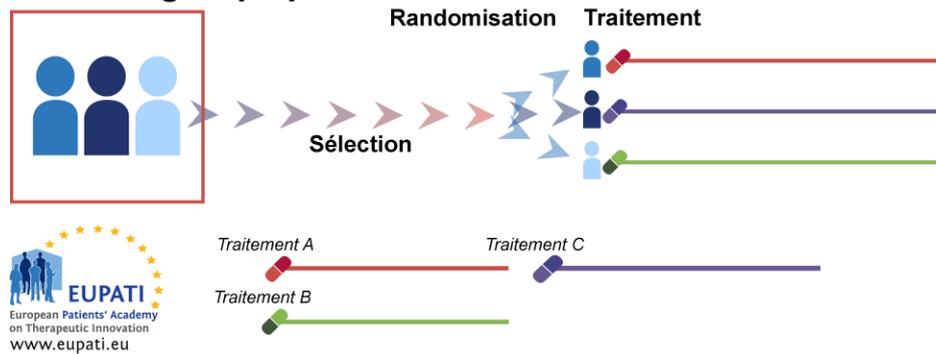
### Annexe 1 : Essai randomisé crossover (81)

#### Essai de type cross-over



### Annexe 2 : Essai randomisé parallèle (81)

#### Essai en groupe parallèle





Université de Lille

UFR3S-Pharmacie

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Année Universitaire 2023/2024

**Nom : SIBAI**

**Prénom : Sami**

**Titre de la thèse : REVUE DES TRAITEMENTS HYPNOTIQUES DISPENSES SANS ORDONNANCE EN OFFICINE**

**Mots-clés :**

Mélatonine, horloge biologique, phytothérapie, antihistaminiques, dépendance, hygiène de vie, oligothérapie, homéopathie, aromathérapie

---

**Résumé :**

En 2017, 15 à 20 % des Français souffrent d'insomnie, dont la moitié, sévèrement, conduisant à une demande de conseil fréquente chez le pharmacien. Informer sur les risques des traitements tels que les apparentés aux benzodiazépines et les antihistaminiques, est essentiel pour éviter la dépendance, la tolérance et les effets rebond. La détection des signes de mésusage et l'orientation vers des solutions sécurisées, ainsi que la simplification de la dispensation au comptoir, sont cruciales pour répondre aux divers besoins des patients. La méthodologie de collecte des données repose principalement sur une recherche bibliographique. Le traitement de l'insomnie nécessite une approche diversifiée, allant des conseils d'hygiène du sommeil aux traitements pharmaceutiques adaptées à chaque patient. Les apparentés aux benzodiazépines, présentent des risques de dépendance et d'effets secondaires, soulignant la nécessité de recherches futures sur la déprescription.

---

**Membres du jury :**

**Présidente et conseillère de thèse :** SAHPAZ Sevser, Professeur de pharmacognosie, URFR3S-Pharmacie, Université de Lille

**Assesseur :** AYED Eiya, Docteur en pharmacie - Maître de conférence associée

**Membre extérieur :** BENMESSAOUD Emir, Docteur en pharmacie