



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE

2017

FACULTE DE PHARMACIE

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

Le jeudi 30 mars 2017 sur un sujet dédié à :

La phytothérapie dans le traitement de l'insomnie

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Mr. BERTRAND Michael

né le 18 mars 1990 à METZ (57)

Membres du Jury

Président et Directeur de thèse :

Mme Dominique LAURAIN-MATTAR

professeur des universités

Juges :

Mme Marie-Noëlle VAULTIER

Mr Jean-Claude SONNTAG

Mr Ilan THOUVENIN

maître de conférence

pharmacien d'officine

pharmacien d'officine

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2016-2017

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Béatrice FAIVRE

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Conseil de la Pédagogie

Président, Brigitte LEININGER-MULLER

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Président, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

Commission de la Recherche

Président, Raphaël DUVAL

Responsable de la filière Officine
Responsables de la filière Industrie

Béatrice FAIVRE
Isabelle LARTAUD,
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Responsable de la filière Hôpital
Responsable Pharma Plus ENSIC
Responsable Pharma Plus ENSAIA
Responsable Pharma Plus ENSGSI
Responsable de la Communication
Responsable de la Cellule de Formation Continue
et individuelle
Responsable de la Commission d'agrément
des maîtres de stage
Responsable ERASMUS

Béatrice DEMORE
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Raphaël DUVAL
Igor CLAROT
Marie-Paule SAUDER
Béatrice FAIVRE

Béatrice FAIVRE

Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE
Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON
Jean-Claude BLOCK
Max HENRY
Alain MARSURA ✕
Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY
Pierre DIXNEUF
Marie-Madeleine GALTEAU
Thérèse GIRARD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT
Mariette BEAUD
Gérald CATAU
Jean-Claude CHEVIN

Michel JACQUE
 Pierre LABRUDE
 Vincent LOPPINET
 Janine SCHWARTZBROD
 Louis SCHWARTZBROD

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
 Annie PAVIS

Jocelyne COLLOMB
 Bernard DANGIEN
 Marie-Claude FUZELLIER
 Françoise HINZELIN
 Francine KEDZIEREWICZ
 Marie-Hélène LIVERTOUX
 Bernard MIGNOT
 Jean-Louis MONAL
 Blandine MOREAU
 Dominique NOTTER
 Christine PERDICAKIS
 Marie-France POCHON
 Anne ROVEL
 Gabriel TROCKLE
 Maria WELLMAN-ROUSSEAU
 Colette ZINUTTI

ENSEIGNANTS

*Section
 CNU**

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	<i>Thérapie cellulaire</i>
Jean-Louis MERLIN	82	<i>Biologie cellulaire</i>
Alain NICOLAS	80	<i>Chimie analytique et Bromatologie</i>
Jean-Michel SIMON	81	<i>Economie de la santé, Législation pharmaceutique</i>
Nathalie THILLY	81	<i>Santé publique et Epidémiologie</i>

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	<i>Pharmacologie</i>
Igor CLAROT ✕	85	<i>Chimie analytique</i>
Joël DUCOURNEAU	85	<i>Biophysique, Acoustique, Audioprothèse</i>
Raphaël DUVAL	87	<i>Microbiologie clinique</i>
Béatrice FAIVRE	87	<i>Biologie cellulaire, Hématologie</i>
Luc FERRARI	86	<i>Toxicologie</i>
Pascale FRIANT-MICHEL	85	<i>Mathématiques, Physique</i>
Christophe GANTZER	87	<i>Microbiologie</i>
Frédéric JORAND	87	<i>Eau, Santé, Environnement</i>
Isabelle LARTAUD	86	<i>Pharmacologie</i>
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	<i>Pharmacognosie</i>
Brigitte LEININGER-MULLER	87	<i>Biochimie</i>
Pierre LEROY	85	<i>Chimie physique</i>
Philippe MAINCENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Patrick MENU	86	<i>Physiologie</i>
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Bertrand RIHN	87	<i>Biochimie, Biologie moléculaire</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	81	<i>Pharmacie clinique</i>
Alexandre HARLE ✕	82	<i>Biologie cellulaire oncologique</i>

Julien PERRIN	82	<i>Hématologie biologique</i>
Marie SOCHA	81	<i>Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique</i>

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	87	<i>Parasitologie</i>
Xavier BELLANGER	87	<i>Parasitologie, Mycologie médicale</i>
Emmanuelle BENOIT	86	<i>Communication et Santé</i>
Isabelle BERTRAND	87	<i>Microbiologie</i>
Michel BOISBRUN	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François BONNEAUX	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Ariane BOUDIER	85	<i>Chimie Physique</i>
Cédric BOURA	86	<i>Physiologie</i>
Joël COULON	87	<i>Biochimie</i>
Sébastien DADE	85	<i>Bio-informatique</i>
Dominique DECOLIN	85	<i>Chimie analytique</i>
Roudayna DIAB	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Natacha DREUMONT	87	<i>Biochimie générale, Biochimie clinique</i>
Florence DUMARCAY	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François DUPUIS	86	<i>Pharmacologie</i>
Adil FAIZ	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>
Anthony GANDIN	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Caroline GAUCHER	86	<i>Chimie physique, Pharmacologie</i>
Stéphane GIBAUD	86	<i>Pharmacie clinique</i>
Thierry HUMBERT	86	<i>Chimie organique</i>
Olivier JOUBERT	86	<i>Toxicologie, Sécurité sanitaire</i>

ENSEIGNANTS (suite)

Section
CNU* Discipline d'enseignement

Alexandrine LAMBERT	85	<i>Informatique, Biostatistiques</i>
Julie LEONHARD	86/01	<i>Droit en Santé</i>
Christophe MERLIN	87	<i>Microbiologie environnementale</i>
Maxime MOURER	86	<i>Chimie organique</i>
Coumba NDIAYE	86	<i>Epidémiologie et Santé publique</i>
Marianne PARENT ♀	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Francine PAULUS	85	<i>Informatique</i>
Caroline PERRIN-SARRADO	86	<i>Pharmacologie</i>
Virginie PICHON	85	<i>Biophysique</i>
Sophie PINEL	85	<i>Informatique en Santé (e-santé)</i>
Anne SAPIN-MINET	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Marie-Paule SAUDER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Guillaume SAUTREY	85	<i>Chimie analytique</i>
Rosella SPINA	86	<i>Pharmacognosie</i>
Sabrina TOUCHET ♀	86	<i>Pharmacochimie</i>
Mihayl VARBANOV	87	<i>Immuno-Virologie</i>
Marie-Noëlle VAULTIER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Emilie VELOT	86	<i>Physiologie-Physiopathologie humaines</i>
Mohamed ZAIYOU	87	<i>Biochimie et Biologie moléculaire</i>

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER	86	Sémiologie
--------------------	----	------------

PROFESSEUR AGREGÉ

Christophe COCHAUD	11	Anglais
--------------------	----	---------

✧ *En attente de nomination*

***Disciplines du Conseil National des Universités :**

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

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

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX
OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES
OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES
COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

Remerciements

Aux membres du jury

A ma présidente et directrice de thèse, Madame Dominique LAURAIN-MATTAR,

Pour l'honneur que vous me faites de présider cette thèse, veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

De même, je vous renouvelle mes remerciements pour la confiance que vous m'avez accordée en acceptant d'encadrer ce travail doctoral, pour vos conseils et pour toutes les heures que vous y avez consacrées.

Je vous témoigne également ma profonde gratitude pour vos enseignements et le partage de vos connaissances durant notre cursus universitaire.

A mes juges,

Madame Marie-Noëlle VAULTIER,

Pour avoir accepté de participer à ce jury et pour l'intérêt porté à ce travail, veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

Je vous témoigne également ma profonde gratitude pour vos enseignements et le partage de vos connaissances durant notre cursus universitaire.

Monsieur Jean-Claude SONNTAG,

Pour avoir accepté de participer à ce jury, pour l'intérêt porté à ce travail, et pour l'honneur que vous me faites de siéger parmi les membres de mon jury, veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

Monsieur Ilan THOUVENIN,

Pour avoir accepté de participer à ce jury et pour l'intérêt porté à ce travail, je vous suis sincèrement reconnaissant.

Ainsi que pour avoir activement participé à ma formation et pour tous vos conseils au cours de mon stage de pratique professionnelle.

A mes différents maîtres de stage,

Monsieur Denis LAMBOLEZ et son équipe,

Monsieur Jean-Etienne CHABRIER et son équipe

Madame Aline BLOCH et son équipe

Pour votre accueil, votre bonne humeur et le partage de vos connaissances. J'en suis profondément reconnaissant.

A toute ma famille,

Pour votre soutien et m'avoir permis de m'accomplir.

A mes amis,

Spinaliens, Nancéiens, de la faculté et d'ailleurs. Nul besoin de tous vous citer.

Table des matières

Liste des abréviations	5
Liste des figures	7
Liste des tableaux	9
Liste des annexes	10
Introduction	11
I. Sommeil et insomnie	13
A. Architecture du sommeil	13
1) Les cycles NREM et REM	14
2) Le sommeil NREM et ses 4 stades	14
a) Stade 1 :	15
b) Stade 2 :	15
c) Stades 3 et 4 :	16
3) Le sommeil REM	17
B. Physiologie et sommeil	18
1) Système cardiovasculaire	18
2) Système nerveux sympathique (SNS)	18
3) Système nerveux parasympathique (SNP) et balance SNS/SNP	19
4) Système respiratoire	19
5) Métabolisme	19
6) Circulation cérébrale	19
7) Le rein	20
8) Système endocrinien	20
C. Le rythme circadien : notre horloge interne	20
D. L'insomnie et ses étiologies	23
1) Manifestations et Prévalence	23
2) Étiologies et facteurs de risque	25
II. La phytothérapie de l'insomnie dans les médecines traditionnelles	27
A. Perse	27
B. Chinoise	28
C. Européenne	30

III.	La place de la phytothérapie dans l'arsenal thérapeutique contre l'insomnie.....	32
A.	Une solution d'évitement des psychotropes.....	32
B.	Disponibilité en officine.....	34
C.	De l'importance du conseil pharmaceutique.....	37
1)	Stratégie thérapeutique à l'officine : le conseil pharmaceutique.....	38
2)	Vigilance du pharmacien.....	44
IV.	Description, propriétés, mais aussi toxicité des plantes utilisées dans le traitement de l'insomnie.....	48
A.	Valériane.....	48
1)	Classification et description.....	48
2)	Partie utilisée, principes actifs et propriétés.....	49
3)	Effets indésirables, toxicité, interactions et contre-indications.....	52
4)	Spécialités disponibles à l'officine.....	53
B.	Passiflore (fleur de la passion).....	54
1)	Classification et description.....	54
2)	Partie utilisée, principes actifs et propriétés.....	54
3)	Effets indésirables, toxicité, interactions et contre-indications.....	57
4)	Spécialités disponibles à l'officine.....	58
C.	Houblon.....	59
1)	Classification et description.....	59
2)	Partie utilisée, principes actifs et propriétés.....	60
3)	Effets indésirables, toxicité, interactions et contre-indications.....	62
4)	Spécialités disponibles à l'officine.....	62
D.	Eschscholtzia.....	63
1)	Classification et description.....	63
2)	Partie utilisée, principes actifs et propriétés.....	63
3)	Effets indésirables, toxicité, interactions et contre-indications.....	65
4)	Spécialités disponibles à l'officine.....	66
E.	Mélisse.....	67
1)	Classification et description.....	67
2)	Partie utilisée, principes actifs et propriétés.....	67
3)	Effets indésirables, toxicité, interactions et contre-indications.....	70
4)	Spécialités disponibles à l'officine.....	70

F.	Aubépine	72
1)	Classification et description.....	72
2)	Partie utilisée, principes actifs et propriétés	72
3)	Effets indésirables, toxicité, interactions et contre-indications	74
4)	Spécialités disponibles à l'officine	75
G.	Tilleul	77
1)	Classification et description.....	77
2)	Partie utilisée, principes actifs et propriétés	77
3)	Effets indésirables, toxicité, interactions et contre-indications	78
4)	Spécialités disponibles à l'officine	78
H.	Coquelicot	79
1)	Classification et description.....	79
2)	Partie utilisée, principes actifs et propriétés	80
3)	Effets indésirables, toxicité, interactions et contre-indications	81
4)	Spécialités disponibles à l'officine	82
I.	Verveine	82
1)	Classification et description.....	82
2)	Partie utilisée, principes actifs et propriétés	83
3)	Effets indésirables, toxicité, interactions et contre-indications	84
4)	Spécialités disponibles à l'officine	84
J.	Ballote	85
1)	Classification et description.....	85
2)	Partie utilisée, principes actifs et propriétés	86
3)	Effets indésirables, toxicité, interactions et contre-indications	87
4)	Spécialités disponibles à l'officine	87
K.	Griffonia	88
1)	Classification et description.....	88
2)	Partie utilisée, principes actifs et propriétés	88
3)	Effets indésirables, toxicité, interactions et contre-indications	89
4)	Spécialités disponibles à l'officine	90
L.	Oranger amer	90
1)	Classification et description.....	90

2) Partie utilisée, principes actifs et propriétés	91
3) Effets indésirables, toxicité, interactions et contre-indications	91
4) Spécialités disponibles à l'officine	92
M. Autres plantes utilisées pour leurs propriétés sédatives, anxiolytiques ou hypnotiques	93
V. Autres plantes aux propriétés intéressantes	95
A. Les plantes dites « adaptogènes »	95
1) Le Ginseng.....	95
2) La rhodiola.....	96
3) Autres plantes « adaptogènes »	97
B. Les plantes psychostimulantes et anti-fatigue	97
1) La caféine	97
a) Le thé.....	99
b) Le maté.....	99
c) Le guarana	99
d) Le kolatier	100
2) La vitamine C	100
a) L'acérola.....	101
b) Autres plantes riches en vitamine C	102
3) Le gingembre	102
C. Les plantes anti-dépressives	102
1) Le Millepertuis	102
2) Le Safran.....	104
3) Le Mucuna	105
4) Autres plantes aux propriétés anti-dépressives.....	106
VI. Au final, quelle(s) plante(s)/spécialité(s) conseiller ? Quel avenir ?	107
A. Quelle(s) plante(s)/spécialité(s) conseiller en cours de journée ?	107
B. Quelle(s) plante(s)/spécialité(s) conseiller le soir ?	110
C. L'avenir : vers de nouvelles plantes ?	111
Conclusion	112
Annexes	113
Bibliographie	118

Liste des abréviations

INPES :	Institut national de prévention et d'éducation pour la santé
NREM :	Non-rapid eye-movement
REM :	Rapid eye-movement
EEG :	Électroencéphalogramme
PA:	Pression artérielle
Fc :	Fréquence cardiaque
SNS:	Système nerveux sympathique
SNP:	Système nerveux parasympathique
ADN :	Acide désoxyribonucléique
ACTH :	Hormone adrénocorticotrope
SNC :	Système nerveux central
s-DDD :	Defined daily doses for statistical purposes : doses quotidiennes déterminées à des fins statistiques
AMM :	Autorisation de mise sur le marché
ECAB :	Echelle cognitive d'attachement aux benzodiazépines
ICSD-2 :	Classification internationale des troubles du sommeil
APG :	Angiosperms phylogeny group
GABA :	Acide gamma-aminobutyrique
5-HT :	5-hydroxytryptamine
CYP3A4:	Cytochrome P450 3A4
TSH:	Thyréostimuline
AMPc:	Adénosine monophosphate cyclique
5-HTP:	5-hydroxytryptophane
MAO:	monoamine oxydase
IMAO:	inhibiteurs de monoamine oxydase
ISRS:	inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine

ISRSNa : inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine noradrénaline

COMT: Catéchol-O-MethylTransférase

Liste des figures

Figure 1: Progression des différents stades du sommeil au cours d'une nuit, chez un jeune adulte, (5).	14
Figure 2: EEG des différents stades du sommeil, pendant la 1 ^{ère} heure, (6).	15
Figure 3: EEG des différents stades du sommeil NREM. Flèche : complexe K. Tiret : fuseau de sommeil (ou « sleep spindle »), (5).	16
Figure 4: Rétrocontrôle négatif exercé par le dimère PERIOD/CRYPTOCHROME sur les facteurs de transcription CLOCK et BMAL1, (5).	21
Figure 5: Influence de la luminosité et rôle des noyaux suprachiasmatiques sur l'activité d'un rongeur nocturne, (23).	22
Figure 6: Prévalence de l'insomnie chronique en fonction de l'âge et du sexe, (32).	25
Figure 7: Structure des atractylénolides III (1), atractylénolides II (2) et atractylénolide I (3). Source : (45).	30
Figure 8: Niveau de consommation en Europe de certains psychotropes, (52).	33
Figure 9: Valeriana officinalis L. (partie souterraine coupée)	49
Figure 10: Formules topologiques de l'acide valérénique et de ses dérivés, (92)	50
Figure 11: Formules topologiques du valtrate (58), isovaltrate (59), acétovaltrate (60), dihydrovaltrate (61), isovaléroxy-hydroxydihydrovaltrate (62), (96).	51
Figure 12: Formule topologique du bornéol, (101)	51
Figure 13: Formule topologique de l'acide isovalérique, (91).	52
Figure 14: Passiflora incarnata L. (Partie aérienne coupée)	54
Figure 15: Formule topologique de la vitexine, (116).	55
Figure 16: Formule topologique de l'isovitexine, (117).	56
Figure 17: Formule topologique de la chrysine, (118).	56
Figure 18: Formule topologique de l'harmine, avec son noyau β -carboline, (119).	57
Figure 19: Humulus lupulus L. (cônes coupés)	60
Figure 20: Formule topologique de l'humulone, (127)	61
Figure 21: Formule topologique de la lupulone, (127)	61
Figure 22: Formule topologique du 2-méthyl-3-buten-2-ol, (127)	61
Figure 23: Formule topologique du phloroglucinol, (129)	61
Figure 24: Eschscholtzia californica C. (parties aériennes coupées)	63
Figure 25: Formules topologiques des alcaloïdes du groupe de la protopine, (130).	65
Figure 26: Melissa officinalis L. (feuilles coupées)	67
Figure 27: Formule topologique de l'acide rosmarinique, (137)	68
Figure 28: Formule topologique de l'acide ursolique, (138)	69
Figure 29: Formule topologique de l'acide oléanolique, (139)	69
Figure 30: Crataegus laevigata (oxyacantha) (sommités fleuries)	72
Figure 31: Formule topologique de l'hyperoside, (148)	74
Figure 32: Tilia cordata Miller / T. platyphyllos (bractées coupées)	77
Figure 33: Papaver rhoeas L. (pétales entiers)	80
Figure 34: Formule topologique de la rhoeadine, (155).	81

Figure 35: <i>Lippia citriodora</i> (feuilles coupées)	83
Figure 36: Formule topologique du citral,(162).....	84
Figure 37: <i>Ballota nigra</i> (sommités fleuries coupées),(164).	86
Figure 38: Formule topologique de l'acide gallique, (167)	87
Figure 39: <i>Griffonia simplicifolia</i> (graines), (169)	88
Figure 40: Formule topologique du 5-hydroxytryptophane,(171).	89
Figure 41: <i>Citrus aurantium</i> L. var. <i>amara</i> (feuilles coupées séchées), (175).....	91
Figure 42: Formule topologique de la caféine, (207).....	98
Figure 43: Formule topologique de l'acide ascorbique, (220).....	101
Figure 44: Formule topologique de l'hyperforine, (229).....	103
Figure 45: Efficacité d'extraits de <i>Crocus sativus</i> dans le traitement de la dépression chez un modèle murin, (232).	105

Liste des tableaux

Tableau I: Critères diagnostiques de l'insomnie d'après le DSM-V.....24

Tableau II: Les 3 formules les plus utilisées en médecine traditionnelle chinoise dans le
traitement de l'insomnie, (41).....29

Liste des annexes

Annexe 1 : Les règles d'or du bon dormeur. INPES. (240)	113
Annexe 2: Agenda sommeil/éveil (80).....	114
Annexe 3: Echelle Cognitive d'Attachement aux Benzodiazépines (84).....	115
Annexe 4: Arbre décisionnel pour la prise en charge des troubles du sommeil à l'officine, (91)	116

Introduction

Qu'il s'agisse de difficultés à trouver le sommeil, de sommeil interrompu, de réveil anticipé, ou encore non réparateur, le phénomène que par généralisation nous appelons l'insomnie n'est pas nouveau. De tout temps, et dans toutes les cultures, l'Homme a dû trouver des solutions efficaces pour lutter contre le manque de sommeil. Les médecines traditionnelles européennes, perses ou encore chinoises présentaient déjà un arsenal thérapeutique conséquent dans cette indication.

En France, d'après une étude INPES sur les Français et leur sommeil, 17% des 25-45 ans interrogés accumuleraient une dette de sommeil (durée de sommeil insuffisante), 12% seraient insomniaques, tandis que le reste, 71%, auraient un sommeil suffisant. 45% des personnes interrogées estiment même dormir moins que ce dont elles ont besoin. En plus des répercussions psychiques et sociales bien connues de ces troubles du sommeil (irritabilité, perte de mémoire, problèmes relationnels, ...), ils ont un impact négatif sur l'état de santé de l'individu (réduction de l'espérance de vie, hypertension artérielle, prise de poids,...), (1). Les troubles du sommeil constituent donc, de part leur prévalence et leurs répercussions, un véritable problème de santé publique.

L'ère moderne a vu la multiplication de traitements parfois lourds, entraînant notamment des risques de somnolence, une altération de l'architecture du sommeil, des phénomènes de tolérance, des troubles de la mémoire, et pour certains, une addiction, (2).

Cependant, si nous disposons à l'heure actuelle de nombreux et puissants médicaments régulateurs du sommeil, force est de constater un retour aux sources dans la demande des patients à l'officine. Le recours à la phytothérapie est en effet de plus en plus fréquent. Le renouveau des médecines naturelles, poussé par un désir d'équilibre, par l'envie d'un retour à la nature a redonné une place importante aux plantes. En officine, tisanes, gélules, huiles essentielles et élixirs floraux n'ont jamais eu autant de succès. Si elle a longtemps été remise au placard, la médecine par les plantes fait son grand retour ces dernières années. Comme on le sait, les plantes médicinales contiennent de très nombreux principes actifs qui exercent une action directe sur l'organisme, et c'est ce potentiel qui est redécouvert par le grand public.

A cela s'ajoute la volonté actuelle des autorités de santé d'éviter un recours systématique et parfois abusif aux traitements hypnotiques sur prescriptions. Encourager l'automédication par le biais de la phytothérapie permet ainsi de limiter l'utilisation de ces derniers.

Devant l'importance du phénomène, il est important de bien statuer sur la place de la phytothérapie au sein de notre arsenal thérapeutique contre l'insomnie, ainsi que sur le rôle primordial que joue le pharmacien au cours du processus de soin par les plantes. En effet, alors que nous voyons de plus en plus de nos patients s'orienter vers la phytothérapie pour le traitement de leur insomnie, il convient de s'interroger sur les implications et conséquences d'une telle orientation. Si certaines plantes utilisées pour cette indication sont bien connues du grand public, cette connaissance s'étend-elle aux effets indésirables et interactions potentielles de ces drogues végétales ? Plus que jamais, il convient aux praticiens de bien connaître ces substances, de savoir conseiller, informer leurs patients sur leurs avantages, leurs usages, mais aussi leurs

risques. De même, il est nécessaire pour le praticien de terrain d'être au fait des nouvelles plantes à l'étude, et principes actifs naturels qui demain, arriveront dans nos officines.

Le présent travail aura pour but de constituer une aide utile à l'usage du praticien souhaitant conseiller la phytothérapie comme traitement de l'insomnie, pour lequel nous ferons ainsi un rappel de l'architecture et la physiologie du sommeil ainsi que des différents types d'insomnies. Ce rappel sera suivi d'un retour en arrière sur les usages de drogues végétales dans les médecines traditionnelles, avant de réellement mieux situer la phytothérapie dans notre arsenal thérapeutique. Nous aborderons ainsi le rôle du pharmacien et son conseil, avant de présenter l'état de nos connaissances sur les principales drogues végétales disponibles et indiquées dans le traitement de l'insomnie. En fonction de ces connaissances et des facteurs associés à l'insomnie, nous présenterons ensuite quelle(s) spécialité(s) conseiller. Enfin, s'il convient de présenter ces classiques connus et indispensables à maîtriser pour le pharmacien d'aujourd'hui, nous n'oublierons pas que de nouvelles drogues végétales apparaîtront certainement à l'officine.

I. Sommeil et insomnie

L'être humain passe près d'un tiers de sa vie endormi, et pourtant la plupart des gens ignorent tout du sommeil. Cependant, les mécanismes de base du sommeil ont été décrits, et ce même si certains éléments sont encore à expliquer. Pour pouvoir mieux comprendre le sommeil, il faut déjà apprendre à connaître ces derniers: nous allons donc revenir ici sur l'architecture du sommeil normal. Nous verrons que l'on distingue deux principaux types de sommeils, puis nous passerons en revue les différents stades correspondants. Nous aborderons la physiologie de différents organes au cours du sommeil puis parlerons du rythme circadien. Nous cloterons cette partie avec quelques généralités concernant l'insomnie : manifestations, prévalence, étiologies et facteurs de risques.

A. Architecture du sommeil

Le terme d'architecture du sommeil se réfère à l'organisation structurelle du sommeil. Comme nous l'avons introduit précédemment, on distingue deux principaux types de sommeil: *non-rapid eye-movement* (NREM) et *rapid eye-movement* (REM). Le sommeil NREM est réparti entre 4 stades, chacun ayant ses propres particularités, et se distinguant notamment par la relative profondeur du sommeil (du stade 1, sommeil le plus léger, au stade 4, le plus profond). Ils se différencient également en termes de mouvements oculaires, de tonicité musculaire mais surtout en termes d'activité cérébrale (différents types d'ondes sont présents en fonction des stades). En effet, l'usage de l'électroencéphalogramme (EEG) a, très tôt, permis d'observer les variations de l'activité cérébrale durant le sommeil, (3,4). Durant la nuit, les stades NREM et REM s'alternent par cycles, (cf. [Figure 1](#), (5)). Les origines de l'alternance de ces cycles sont encore inconnues, mais on sait que des cycles irréguliers, et/ou l'absence de certains stades, sont associés à des désordres du sommeil. Par exemple, les narcoleptiques, au lieu de s'endormir en entrant en phase de sommeil NREM, comme la grande majorité de la population, entrent directement en sommeil REM, (5).

1) Les cycles NREM et REM

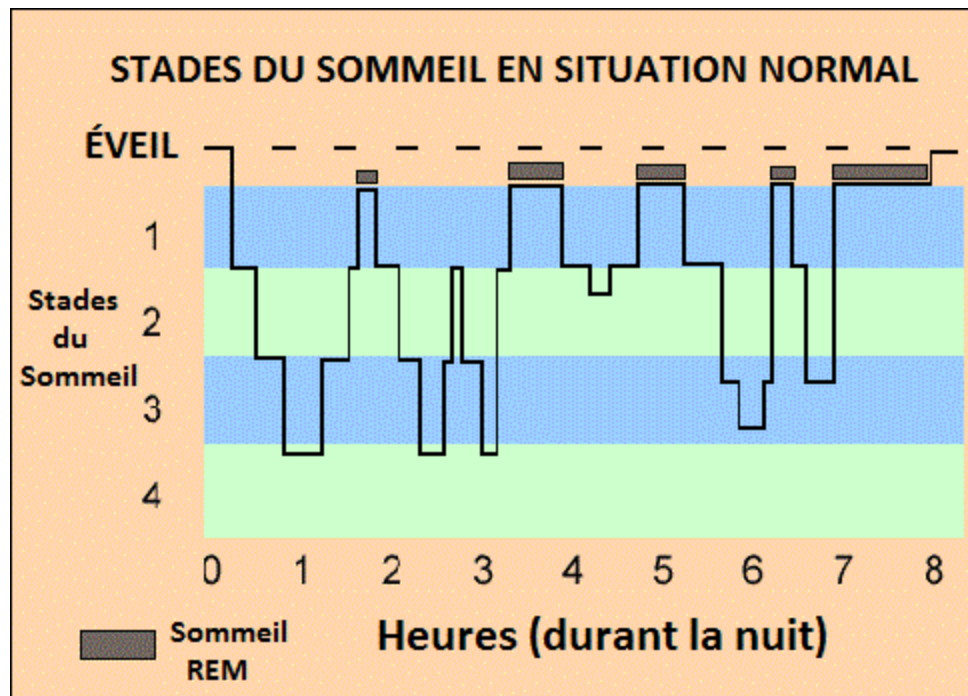


Figure 1: Progression des différents stades du sommeil au cours d'une nuit, chez un jeune adulte, (5).

En temps normal, le sommeil d'un individu débute par une courte période, le stade 1 du sommeil NREM, pour rejoindre les stades 2, 3, puis 4 et pour finalement atteindre le sommeil REM. Ensuite, le sujet endormi alterne entre sommeil NREM et sommeil REM jusqu'à son réveil, comme illustré sur la [Figure 1](#) (On y voit les 4 stades du sommeil NREM qui alternent avec le sommeil REM, en gris). Le sommeil NREM constitue 75 à 80% du temps de sommeil, le reste (20 à 25%) correspondant au sommeil REM. La durée moyenne du premier cycle NREM-REM (un cycle complet) est d'environ 70 à 100 minutes. Les cycles suivants sont quelque peu plus longs et durent environ de 90 à 120 minutes. En temps normal, la durée du sommeil REM augmente progressivement au cours de la nuit et est maximale dans le dernier tiers du sommeil. De la même manière, le stade 2 du sommeil NREM prend de plus en plus d'importance par rapport aux autres stades, jusqu'à représenter la majorité du sommeil NREM. Il arrive même que les stades 3 et 4 ne soient pas présents au cours d'un cycle, comme on peut le voir sur la [Figure 1](#) (les stades 3 et 4 sont absents du cycle situé entre la 4^{ème} et 5^{ème} heure de sommeil), (5).

2) Le sommeil NREM et ses 4 stades

Chacun des stades du sommeil NREM est associé à une activité cérébrale particulière. La [Figure 2](#) présente un EEG des différents stades au cours de la 1^{ère} heure de sommeil.

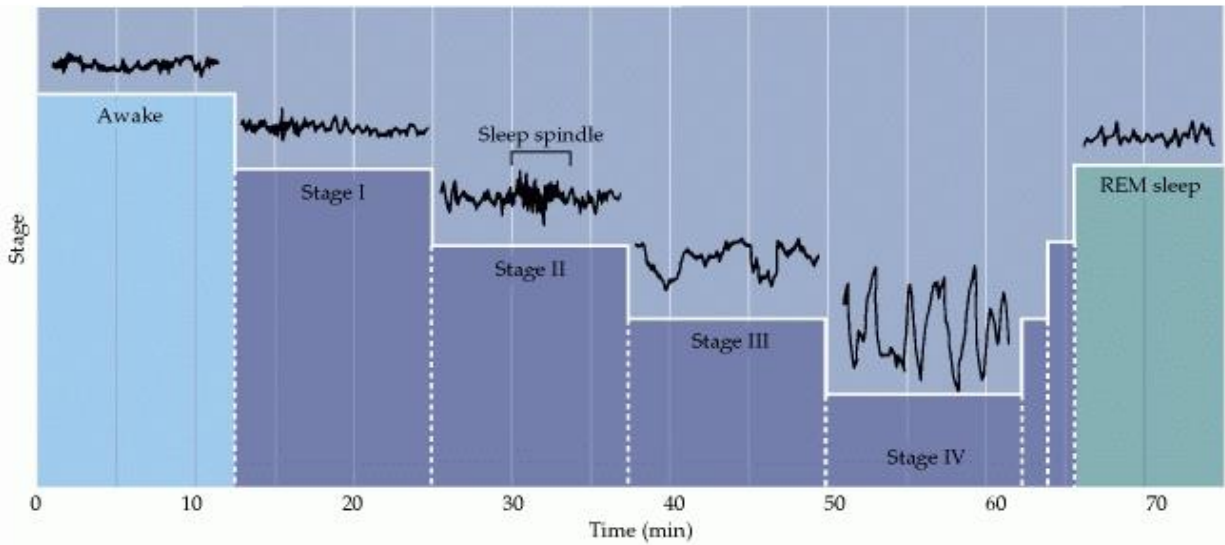


Figure 2: EEG des différents stades du sommeil, pendant la 1^{ère} heure, (6).

a) *Stade 1 :*

Au cours d'un sommeil normal, un individu s'endort et passe par le stade 1 du sommeil NREM, mis à part les nouveaux-nés, les patients souffrant de narcolepsie et d'autres troubles neurologiques spécifiques. Le stade 1 du sommeil NREM sert surtout de transition entre les différents cycles. Il dure en général de 1 à 7 minutes, et ne constitue que 2 à 5% de la durée totale de sommeil. Au cours du stade 1, le sommeil est plus fragile, et est facilement interrompu par le moindre bruit. L'EEG observé au début de l'endormissement est caractérisé par des ondes alpha (fréquence : 8 à 13 Hz), que l'on retrouve dans les états de relaxation profonde, bien que l'individu reste conscient. Ce sont des ondes qui caractérisent un état d'éveil apaisé. On observe ensuite progressivement des ondes thêta (fréquence : 4 à 8 Hz): les ondes thêta apparaissent dès l'installation du sommeil. Globalement, on assiste à une baisse de la fréquence et une augmentation de l'amplitude des ondes par rapport à l'état d'éveil, correspondant à une transition des ondes alpha vers les ondes thêta, (cf. Figure 2). Le tonus musculaire est encore présent, ainsi que des mouvements oculaires lents, (5) (6) (7).

b) *Stade 2 :*

Le stade 2 dure entre 10 et 25 minutes lors du premier cycle, puis s'allonge à chaque cycle. Il représente 45 à 55% du temps de sommeil total. A ce stade le sommeil est plus profond qu'au stade 1: les stimuli devront être plus intenses pour provoquer le réveil. Ce stade est caractérisé par

des ondes thêta (fréquence : 4 à 8 Hz), au sein desquelles on observe deux types de signaux : les fuseaux de sommeil (ou « *sleep spindles* ») et les complexes K. Les fuseaux de sommeil correspondent à une « accélération » de fréquence (fréquence : de 12 à 16 Hz), visible sur l'EEG (cf. Figure 3, indiqués par des tirets au stade 2). Ces derniers auraient notamment un rôle important dans la consolidation de la mémoire (leur densité est plus importante chez des individus ayant effectué une tâche d'apprentissage dans la journée que dans un groupe témoin). Concernant les complexes K, ce sont des ondes d'une grande amplitude (cf. Figure 3, indiqué par une flèche) qui apparaissent en réponse à des stimuli intérieurs ou extérieurs à l'organisme. A ce stade, on n'observe plus de mouvements oculaires, mais les muscles présentent encore une certaine tonicité, (5) (6) (7) (8).

N.B. : les stades 1 et 2 sont des stades de sommeil NREM légers.

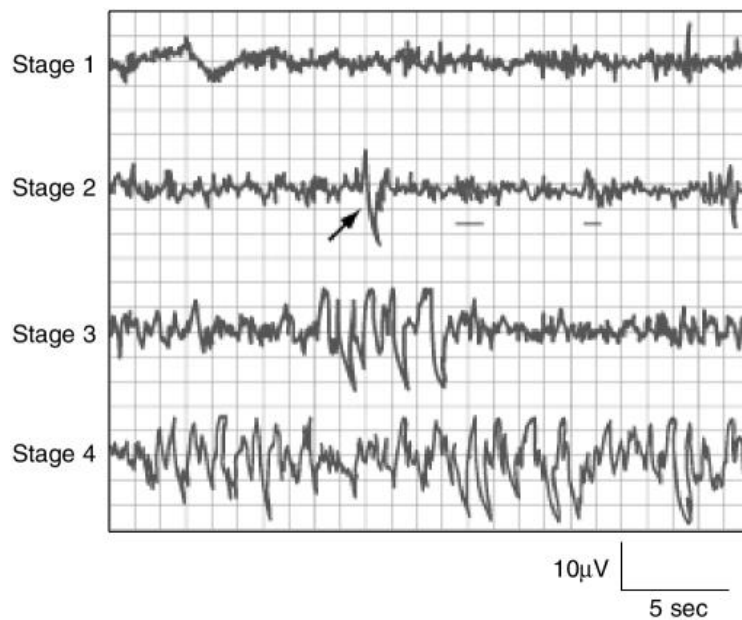


Figure 3: EEG des différents stades du sommeil NREM. Flèche : complexe K. Tiret : fuseau de sommeil (ou « *sleep spindle* »), (5).

c) Stades 3 et 4 :

Ce sont des stades de sommeil NREM profond. Ils sont surtout présents dans le premier tiers de la nuit. Et comme on l'a dit précédemment, ils sont parfois absents plus tard au cours du sommeil (plutôt dans le derniers tiers de la nuit). Ils sont caractérisés par des ondes delta (fréquence : 0,5 à 2 Hz), caractéristiques du sommeil profond.

Le stade 3 ne représente que 3 à 8% de la durée totale de sommeil (il ne dure que quelques minutes). C'est à partir de ce stade qu'apparaissent les ondes delta.

Le stade 4 représente 10 à 15% de la durée totale de sommeil (il dure de 20 à 40 minutes au cours du 1^{er} cycle). La proportion d'ondes delta est encore plus importante qu'au stade 3. Et c'est au cours de ce stade que le sommeil est le plus profond, c'est-à-dire qu'il est le plus difficile de réveiller la personne endormie.

Dans ces deux stades, la tonicité musculaire est plus faible que dans les stades précédents, mais est toujours présente. Les yeux ne présentent aucuns mouvements, (5) (6) (7).

Finalement, si l'on compare l'EEG des différents stades du sommeil NREM (cf. [Figure 2](#) et [Figure 3](#)), on observe progressivement, du stade 1 à 4, une baisse de fréquence et une augmentation d'amplitude. En parallèle, le sommeil est de plus en plus profond.

3) Le sommeil REM

Comme son nom l'indique, on le distingue du sommeil NREM par la présence de mouvements oculaires rapides. De plus, il n'y a plus de tonus musculaire. L'EEG présente une activité importante (on observe des ondes en « dents de scie », de faible amplitude et de fréquence élevée), proche de celle du stade 1 et d'un état d'éveil. On y retrouve d'ailleurs les ondes alpha et thêta du stade 1. Le contraste entre l'importante activité cérébrale et l'atonie musculaire enregistrée a conduit à le qualifier de sommeil paradoxal. C'est cette dernière qui évite au dormeur de bouger pendant ses rêves. C'est en effet au cours du sommeil REM que survient la majorité des rêves. On estime que 80% des rêves dont on se souvient proviennent d'un réveil au cours du sommeil REM. Il est également important dans le processus de mémorisation, (9).

D'autres paramètres le distinguent du sommeil NREM, tels que la pression artérielle, le rythme cardiaque et la fréquence respiratoire, qui sont plus élevés qu'au cours du sommeil lent. Ils atteignent des niveaux comparables à une situation d'éveil, (10).

Durant le 1^{er} cycle de sommeil, le sommeil REM ne dure que 1 à 5 minutes. Ensuite sa durée augmente progressivement (au final il représente 20 à 25% de la durée totale de sommeil). Les premiers cycles de sommeil sont donc plus riches en sommeil NREM profond (stade 3 et 4), et les derniers en sommeil REM, (5) (7).

Sommeils NREM et REM s'alternent donc au cours de la nuit. L'individu s'endort en passant par le stade 1 du sommeil NREM, pour atteindre le stade 4 puis entrer en sommeil REM. Au final, une nuit de sommeil est constituée de 4, 5 voir 6 cycles.

B. Physiologie et sommeil

Comme nous l'avons brièvement abordé précédemment, le sommeil ne se limite pas à une modification de l'activité cérébrale, mais influence le fonctionnement de nombreux organes (le système cardiovasculaire avec modification de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque, le système respiratoire avec des variations de fréquence respiratoire,...).

Nous étudions ici la physiologie de différents organes sur laquelle le sommeil a un impact.

1) Système cardiovasculaire

Au cours de la nuit, le fonctionnement du système cardiovasculaire évolue. Le sommeil NREM est caractérisé par une baisse progressive de la pression artérielle (PA) et de la fréquence cardiaque (Fc). Ils atteignent ainsi un niveau minimum au cours du sommeil lent profond (stades 3 et 4). Au contraire, au cours du sommeil REM, on observe une augmentation de ces paramètres, (10). De même, l'apparition de complexes K au cours du stade 2 est associée à leur augmentation, (11). Ainsi qu'au cours du réveil, pouvant même provoquer une majoration du risque cardiovasculaire (notamment infarctus du myocarde et accidents vasculaires cérébraux) dans les heures qui suivent, (12) (13).

2) Système nerveux sympathique (SNS)

Une étude sur 8 sujets normaux a permis de mesurer l'activité du SNS au cours des différents stades du sommeil normal et à l'état d'éveil, et les réponses cardiovasculaires associées (pression artérielle et fréquence cardiaque). Ainsi, au cours du sommeil NREM, on observe une baisse d'activité du SNS (en parallèle de la baisse de la PA et Fc), qui atteint son niveau le plus bas au stade 4. Cependant des pics d'activité sont possibles, notamment au stade 2. Comme on l'a vu précédemment, des stimuli extérieurs (ou intérieurs) durant le stade 2 du sommeil NREM engendrent l'apparition de complexes K. Ces derniers sont associés à une augmentation d'activité du SNS, en parallèle d'une augmentation de la PA et Fc.

Durant le sommeil REM, l'activité du SNS augmente (en parallèle de l'augmentation de la PA et Fc), pour atteindre un niveau comparable à l'état d'éveil. Cette augmentation jouerait un rôle dans la survenue d'événements ischémiques chez les patients à risque cardiovasculaire, (13).

3) Système nerveux parasympathique (SNP) et balance SNS/SNP

Contrairement au SNS, le SNP est plus actif durant le sommeil NREM. Faisant ainsi pencher la balance SNS/SNP dans le sens du système nerveux parasympathique, d'où la baisse de pression artérielle et fréquence cardiaque au cours du sommeil NREM. Plus le plus sommeil est profond (stade 4), plus l'activité du SNP est élevée.

En revanche au cours du sommeil REM, la balance SNS/SNP est proche de celle de l'état d'éveil, (14).

4) Système respiratoire

Une étude sur 19 adultes sains a permis d'enregistrer une ventilation minute (volume pulmonaire mobilisé en 1 minute) en baisse à tous les stades du sommeil. Ainsi qu'une baisse de 73% du volume courant au cours du sommeil REM (par rapport au niveau à l'éveil), (15). La ventilation s'est révélée plus rapide, plus superficielle et moins efficace pendant le sommeil, avec un minimum au cours du sommeil REM, (15). L'hypoventilation observée résulte également d'une augmentation des résistances des voies aériennes supérieures (notamment par un relâchement des muscles pharyngés), et d'un relâchement des muscles respiratoires, (16). Le réflexe de la toux est également supprimé durant tous les stades du sommeil, et la réponse ventilatoire à l'hypoxie de plus en plus faible, avec un minimum au cours du sommeil REM, (5).

5) Métabolisme

Le niveau de métabolisme baisse au cours du sommeil NREM, puis remonte au cours du sommeil REM pour atteindre un niveau proche de l'éveil, (10). On estime que le métabolisme ralentit globalement d'environ 15% au cours du sommeil et atteint un minimum le matin. Cette baisse permet de faire face aux dommages causés par l'activité métabolique au cours de l'éveil (notamment les altérations cellulaires liées à la production de radicaux libres), (17).

6) Circulation cérébrale

Des mesures de la consommation cérébrale en oxygène (Cerebral Metabolic Rate of Oxygen : CMRO₂) ont permis de mettre en évidence une baisse significative de la consommation en oxygène au cours du sommeil NREM (baisse de 25%), alors qu'elle est identique à l'éveil au cours du sommeil REM, (18). Au cours de ce dernier, certaines zones présentent même une activité supérieure à l'éveil, comme au sein du système limbique, (19).

7) Le rein

Au cours du sommeil, on a une diminution de l'excrétion de sodium, potassium, chlore et calcium. Ainsi l'urine est produite en plus petite quantité mais sera plus concentrée. Ces modifications sont notamment liées à une modification du débit sanguin rénal, donc du débit de filtration glomérulaire, ainsi que des modifications hormonales et nerveuses autonomes, (5).

8) Système endocrinien

Le fonctionnement du système endocrinien évolue au cours d'une nuit de sommeil. Qu'il s'agisse d'un rythme circadien (c'est-à-dire sur un cycle d'environ 24H), ou nyctéméral (influencé par la luminosité), la production hormonale varie.

- L'hormone de croissance : une mesure simultanée de la concentration plasmatique en hormone de croissance et l'enregistrement d'un EEG fait apparaître un 1^{er} pic de sécrétion d'hormone de croissance à l'arrivée en sommeil profond. Ensuite des pics plus faibles surviennent au cours des stades suivants de sommeil profond. Si le sommeil est repoussé, la sécrétion d'hormone de croissance est également décalée dans le temps, (20).
- Hormones thyroïdiennes : leur sécrétion est plus importante en fin de soirée, (5).
- Mélatonine : elle est produite par la glande pinéale en réponse à l'absence de lumière. Sa production commencera donc en début de nuit à l'arrivée de l'obscurité et sera stoppée par la lumière, (21).

C. Le rythme circadien : notre horloge interne

L'étymologie du terme circadien provient du latin « *circa* », environ et « *diem* », jour. Un rythme circadien est un rythme biologique qui dure environ 24H. Que ça concerne des mammifères, des cultures cellulaires ou de « simples » bactéries, de nombreuses fonctions physiologiques sont régulées par une horloge interne. Ainsi chez l'Homme, la température corporelle, le rythme cardiaque, la production hormonale, la mémoire, l'humeur et celui qui nous intéresse, le cycle veille/sommeil, sont soumis à un rythme circadien. Un dérèglement de cette horloge interne peut être à l'origine de perturbations physiologiques, y compris de troubles du sommeil.

Des expériences isolant des individus de leur environnement, dans le noir et pendant plusieurs jours, ont montré qu'ils continuaient à avoir un cycle veille/sommeil calqué sur une période de 24H. Cette horloge interne est donc capable de fonctionner indépendamment de l'environnement, et résulte donc bien d'un mécanisme endogène, (22) (23).

L'approche moléculaire de ces rythmes circadiens a permis d'identifier plusieurs gènes « horloges » qui participent au fonctionnement de cette horloge interne. Chez les mammifères, les gènes *clock* (*Circadian Locomotor Output Cycles Kaput*) et *bmal1* (*Brain and muscle Arnt-like protein-1*) codent pour des facteurs de transcription. Ces derniers s'associent dans le noyau et se fixent en amont de nombreux gènes, entraînant leur transcription de manière cyclique. On distingue parmi ces gènes, les gènes *Period* et *Cryptochrome*, qui codent pour des protéines qui vont se dimériser. Le dimère formé va ensuite interagir avec le dimère *clock/bmal1*, l'empêchant d'interagir avec l'ADN, exerçant ainsi un rétrocontrôle négatif. Il en résulte une variation cyclique de l'expression de nombreux gènes, cf Figure 4, (5).

De nombreux autres gènes sont ainsi régulés par les facteurs *clock* et *bmal1*, entraînant leur expression de manière cyclique. Cette expression cyclique est donc indépendante de l'environnement, et permet à de nombreuses fonctions physiologiques de fonctionner selon un cycle proche de 24H, (5) (23) (24) (25).

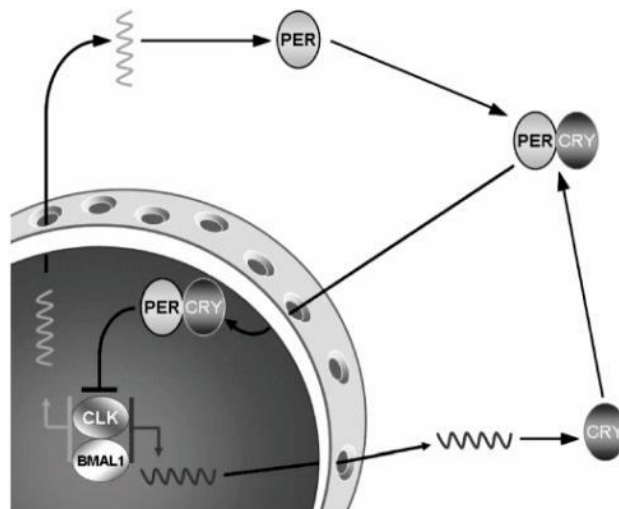


Figure 4: Rétrocontrôle négatif exercé par le dimère PERIOD/CRYPTOCHROME sur les facteurs de transcription CLOCK et BMAL1, (5).

En plus de ces gènes « horloges » présents dans les cellules et exprimés dans de nombreux tissus, une autre structure joue un rôle important dans le maintien du rythme circadien : les noyaux suprachiasmatiques, situés dans l'hypothalamus.

Dans l'étude de la Figure 5, un rongeur nocturne est soumis à une alternance de 12H de jour (de 0 à 12), puis 12H de nuit (de 12 à 24) pendant 5 cycles (5 premières lignes du graphique). Pendant ces 5 premiers cycles, l'alternance repos/activité du rongeur (qui fait tourner la roue pendant la

nuit) suit une période d'exactement 24H. Les lignes bleues sont exactement superposées. Ensuite, le rongeur est plongé dans une obscurité permanente. On observe alors qu'il y a toujours une périodicité dans son activité, mais que cette dernière a lieu de plus en plus tôt (il est actif de plus en plus tôt au cours des cycles). Il y a donc un décalage progressif de son activité en absence de lumière. La lumière permet donc à l'animal de « remettre à l'heure » son horloge biologique, qui dans ce cas a une périodicité légèrement inférieure à 24H. Cette remise à l'heure fait intervenir les noyaux suprachiasmatiques, situés près du chiasma optique. De plus, des lésions de ces derniers entraînent une désynchronisation complète de son activité. Ils jouent donc un rôle important dans le maintien d'un rythme circadien, et ce quelle que soit la luminosité, (23).

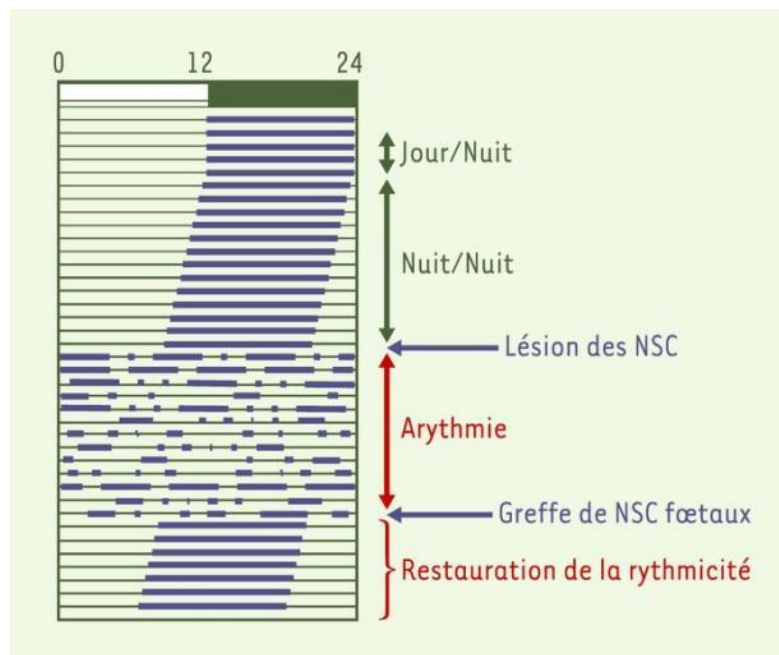


Figure 5: Influence de la luminosité et rôle des noyaux suprachiasmatiques sur l'activité d'un rongeur nocturne, (23).

D. L'insomnie et ses étiologies

1) Manifestations et Prévalence

Des critères diagnostiques de l'insomnie ont été définis dans le DSM-V (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*), cf [Tableau I](#). Ces critères sont facilement utilisables par le pharmacien d'officine au décours d'une discussion avec son patient. Outre les difficultés à s'endormir ou à maintenir le sommeil, ils tiennent compte des répercussions psychosociales de l'insomnie (problèmes comportementaux et sociaux), ainsi que de la fréquence de survenue des symptômes.

Ils rappellent aussi qu'il est important de différencier l'insomnie d'autres pathologies, ainsi que de l'usage de certaines substances, pouvant elles aussi avoir des répercussions sur le sommeil. Cette distinction est importante car leur prise en charge est différente. Par exemple, les patients souffrant d'apnées du sommeil présentent une importante somnolence diurne, conséquence d'épisodes d'obstruction des voies aériennes supérieures, (26). Le pharmacien ne doit donc pas oublier que des troubles apparemment liés à l'insomnie peuvent en réalité avoir une origine secondaire, et se devra d'éliminer ces causes par un interrogatoire, et ne pas hésiter à orienter le patient chez un médecin en cas de doute. Dans ces cas là, les traitements classiques de l'insomnie n'auront que peu d'effets, (27).

N.B. : dans la littérature, l'insomnie est parfois définie par rapport à la présence d'anomalies sur l'EEG, (28).

Concernant les manifestations de l'insomnie, et plus largement ses conséquences, il est utile de rappeler que des études ont établi une corrélation entre troubles et/ou durée du sommeil et risque cardiovasculaire (29), diabète (30), et prise de poids, (31).

Tableau I: Critères diagnostiques de l'insomnie d'après le DSM-V.

A. Une plainte prédominante d'insatisfaction par rapport à la quantité ou la qualité du sommeil, associée à un (ou plusieurs) des symptômes suivants : 1. Difficulté à initier le sommeil. (Chez les enfants, sans l'intervention de la personne qui en prend soin.) 2. Difficulté à maintenir le sommeil, caractérisée par des réveils fréquents ou des problèmes à se rendormir après des réveils. (Chez les enfants, sans intervention.) 3. Réveil matinal avec incapacité de se rendormir
B. La perturbation du sommeil est à l'origine d'une souffrance cliniquement significative ou d'une altération dans les domaines social, professionnel, scolaire, universitaire, comportemental, ou un autre domaine important du fonctionnement.
C. La difficulté de sommeil se produit au moins 3 nuits par semaine
D. La difficulté de sommeil est présente depuis au moins 3 mois
E. La difficulté de sommeil se produit en dépit de la possibilité adéquate de sommeil
F. L'insomnie n'est pas mieux expliquée par, et ne survient pas exclusivement au cours d'un autre trouble du sommeil (par exemple, la narcolepsie, un trouble du sommeil lié à la respiration, un trouble veille-sommeil du rythme circadien, une parasomnie)
G. L'insomnie n'est pas imputable aux effets physiologiques d'une substance (par exemple, une drogue, un médicament)
H. Des troubles mentaux et des conditions médicales coexistants n'expliquent pas adéquatement la plainte prédominante d'insomnie

Concernant sa prévalence, il ressort d'une enquête baromètre santé 2010 de l'INPES que 15,8% des 15-85 ans présentent une insomnie chronique. Cette prévalence est légèrement plus élevée chez les femmes (19,3%) que chez les hommes (11,9%). De plus, elle augmente progressivement avec l'âge chez l'homme pour atteindre un maximum vers une cinquantaine d'années, puis diminue au-delà. Alors qu'elle est relativement stable avec l'âge chez la femme (cf [Figure 6](#)). Cette étude fait également ressortir un lien entre la prévalence de l'insomnie et le niveau de précarité, la survenue d'événements difficiles, la présence d'une pathologie chronique, et plus globalement avec le niveau de souffrance psychique, (32).

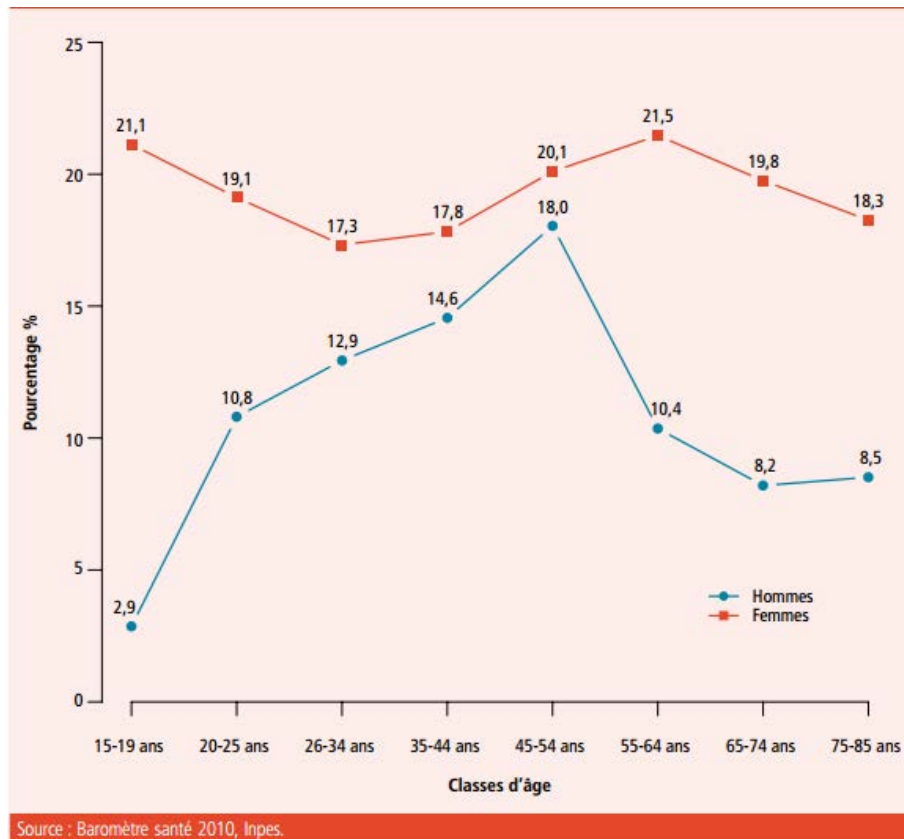


Figure 6: Prévalence de l'insomnie chronique en fonction de l'âge et du sexe,(32).

Comme nous l'avons déjà dit dans l'introduction, l'insomnie représente donc, de part sa prévalence et ses répercussions sur la santé, un véritable problème de santé publique.

2) Étiologies et facteurs de risque

Les causes exactes de l'insomnie sont mal connues. Cependant on sait qu'elles comprennent une combinaison de facteurs psychologiques, biologiques et sociaux.

Parmi ces facteurs, on peut citer les suivants :

- Facteurs environnementaux : rythmes de travail (le travail de nuit facilite l'insomnie par désynchronisation), survenue d'évènements, perte d'emploi, difficultés conjugales, manque de soutien social, décalages horaires,...
- Facteurs médicaux : syndrome des jambes sans repos, apnée du sommeil, lésions du système nerveux central, douleurs, effets secondaires médicamenteux (corticoïdes),...

- Usage de psychotropes : effet rebond suite à l'abus d'hypnotiques, d'antidépresseurs, de caféine, d'alcool, ...
- Mauvaise hygiène du sommeil : activité intellectuelle ou importante activité physique juste avant l'heure du coucher, un repas tard le soir, environnement bruyant, ...
- Facteurs psychiatriques : dépression, anxiété, schizophrénie, ...
- Facteurs psychologiques : peur de ne pas s'endormir, phénomène de conditionnement, conflits intrapsychiques ou interpersonnels, ... (33)

On sait aussi que l'insomnie est parfois associée à un état d'hypervigilance impliquant l'activation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. Une étude a en effet démontré que les taux de cortisol et d'ACTH (Hormone adrénocorticotrope) étaient plus élevés chez les insomniaques sur une période de 24H. Le stress joue notamment un rôle dans l'activation de cet axe, (34) (35).

Concernant les facteurs de risques, les deux principaux sont le sexe féminin et l'âge avancé. Les raisons qui expliquent la plus forte prévalence de l'insomnie chez les femmes ne sont pas vraiment connues. D'autres facteurs tels que des antécédents familiaux, un terrain dépressif et une susceptibilité au stress favorisent également la survenue d'insomnies, (34) (36).

II. La phytothérapie de l'insomnie dans les médecines traditionnelles

L'insomnie est certes un phénomène important dans nos sociétés modernes aux rythmes de vie parfois éffrénés, mais elle n'en est pas moins un phénomène ancien. C'est ainsi qu'à travers les âges et les civilisations, de nombreux remèdes, le plus souvent à base de plantes, ont été élaborés. Parmi ces derniers, certains ont encore toute leur place au sein de nos médecines modernes.

Au travers des médecines traditionnelles perses, chinoises ou encore européennes, nous présenterons un aperçu de ces thérapies de l'insomnie.

A. Perse

L'étude de manuscrits anciens a permis de mieux connaître les pratiques médicales perses, notamment concernant le traitement de l'insomnie. Leur médecine reposait sur la théorie des humeurs, c'est-à-dire que la bonne santé de l'âme et du corps réside dans l'équilibre des humeurs. On en distingue 4 : la bile noire (ou atrabile), la bile jaune, la pituite (ou lymphe ou phlegme) et le sang. Elles sont chacune caractérisées par deux des qualités physiques suivantes : chaud, froid, sec ou humide. Les perses étaient donc influencés par cette théorie et estimaient ainsi qu'un déséquilibre entre ces quatre humeurs pouvait conduire à une pathologie, par exemple l'insomnie. Ainsi ils estimaient qu'un excès de chaud, de sec, de bile jaune ou de bile noire pouvait affecter le sommeil et être cause d'insomnie. D'après les savants perses, la gestion de ces paramètres permettait donc d'améliorer le sommeil. Ils considéraient d'ailleurs que ce rééquilibrage pouvait être assuré par certaines plantes possédant des propriétés correctrices. Ainsi, l'insomnie étant associée à un excès de chaud et de sec, ils utilisaient des plantes qu'ils définissaient comme froide et humide.

Les plantes utilisées appartenaient essentiellement aux familles suivantes :

- *Apiaceae*, telle que la racine de grande ciguë (*Conium maculatum* L.), contenant des alcaloïdes dérivés de la pipéridine (coniine, conhydrine, ...), (37), la racine de grand conopode (*Conopodium majus*), et les graines de coriandre (*Coriandrum sativum* L.).
- *Solanaceae*, plantes contenant des alcaloïdes tropaniques, aux propriétés anticholinergiques. Ils utilisaient par exemple les graines de jusquiame noire (*Hyoscyamus niger*), le fruit de datura stramoine (*Datura stramonium*), ou la racine de mandragore officinale (*Mandragora officinarum*).
- *Asteraceae*, telle que la fleur de grande camomille (*Tanacetum parthenium* L.), la feuille et les graines de laitue (*Lactuca sativa* L.) ou encore les feuilles de chicorée (*Cichorium intybus* L.).

- On retrouvait également des *Violaceae* (violette : *Viola odorata* L.), des *Rutaceae* (citronnier : *Citrus lemon*), des *Fabaceae* (acacia rose : *Robinia hispida* L.), des *Lauraceae* (camphrier : *Cinnamomum camphora* L.),...

Elles étaient utilisées majoritairement par voie orale, mais aussi par voie nasale et cutanée. Ils utilisaient notamment par voie orale la feuille de chicorée (*Cichorium intybus* L., *Asteraceae*) sous forme de distillat. Cette dernière contient des lactones sesquiterpéniques, lactucine et lactucopicine, possédant des propriétés sédatives, (38) (39). Par voie nasale, ils utilisaient notamment la gomme de camphrier (*Cinnamomum camphora* L.). Concernant la voie cutanée, ils effectuaient des massages (au niveau frontal et temporal) avec des huiles, décoctions ou macérations. Par exemple, de l'huile obtenue à partir d'amande douce (amandier, *Prunus dulcis*, *Rosaceae*), ou de graines de pavot (*Papaver somniferum* L., *Papaveraceae*). Les médecins perses prescrivaient même des formulations liquides ou solides composées de plusieurs drogues végétales. Ainsi on trouvait une formulation nasale huileuse produite à partir des fleurs de safran (*Crocus sativus* L.), des graines de pavot (*Papaver somniferum* L.) et des feuilles de *Cinnamomum iners* Reinw. ex Blume, le tout dans de l'huile de rose. On trouvait également des formes solides, comme celle produite à partir de graines de laitues (*Lactuca sativa* L.), de pavot (*Papaver somniferum* L.), de fève (*Vicia faba* L.), de pourpier (*Portulaca oleracea* L.) et des fruits d'alkékenge (*Physalis alkekengi* L.). Ces derniers étaient broyés, tamisés puis mélangés avec du mucilage de graines de psyllium blond (*Plantago ovata*, *Plantaginaceae*) pour obtenir des comprimés. La posologie de ce dernier était d'un comprimé par voie orale en cas d'insomnie. Un autre comprimé était prescrit pour être dissout dans l'eau, formant une lotion à appliquer en massant les tempes, (40).

B. Chinoise

La médecine traditionnelle chinoise est une des plus vieilles médecines au monde. Elle fait appel aussi bien à l'utilisation de préparations (à base de plantes, d'animaux ou de minéraux), qu'à l'acupuncture ou aux massages. Elle se base notamment sur la notion d'équilibre entre le « Yin », froid, passif et obscur, et le « Yang », chaud, actif et visible. Ce sont deux forces opposées, complémentaires et interdépendantes. Elle se base aussi sur l'importance du « Qi » (prononcé « tchi »), qui correspond à l'énergie vitale de chaque individu, ou encore sur l'équilibre de certaines substances comme le « Xue » (le sang, qui refroidit et nourrit) ou le « Jin Ye » (les fluides corporels). Dans la médecine traditionnelle chinoise, les troubles du sommeil sont ainsi associés à un déficit en « Yin », en « Qi » en « Xue », ou encore à une stase sanguine. L'usage de plantes vise à rétablir cet équilibre.

Certains textes relatant l'usage de plantes datent de plus de 2000 ans. Les thérapeutes chinois utilisaient soit des mélanges (formules) de plantes, soit des plantes seules. Parmi les formules de plantes les plus utilisées dans le traitement de l'insomnie on retrouve « Gui Pi Tang », « Xue Fu Zhu Yu Tang » ou encore « Dan Zhi Xiao Yao San ». Ces formules contiennent notamment du ginseng (*Panax ginseng*), du jujubier commun (*Ziziphus jujuba*), de la réglisse (*Glycyrrhiza glabra*), de l'angélique de Chine (*Angelica sinensis*), du gingembre (*Zingiber officinale*), du carthame des teinturiers (*Carthamus tinctorius L.*), du bigaradier (*Citrus aurantium L. var. amara L.*), ou encore de la menthe des champs (*Mentha arvensis*). Ces formules contenaient en moyenne une dizaine de plantes (cf Tableau II, (41)), et étaient très souvent préparées sous forme de décoctions. On les trouvait également, mais plus rarement, sous forme de capsules ou de sirops. Parmi les plantes les plus utilisées seules, on retrouve le jujubier commun (*Ziziphus jujuba*), la renouée à fleurs multiples (*Polygonum multiflorum*) et l'angélique de chine (*Angelica sinensis*), (41) (42) (43).

Tableau II: Les 3 formules les plus utilisées en médecine traditionnelle chinoise dans le traitement de l'insomnie, (41).

Chinese herbal formula	Content
Gui Pi Tang	Ren Shen (<i>Panax ginseng</i>), Huang Qi (<i>Astragalus henryi</i>), Bai Zhu (<i>Atractylodes ovata</i>), Fu Shen (<i>Poria Cocos</i>), Suan Zao Ren (<i>Ziziphus jujuba</i>), Long Yan Rou (<i>Euphoria longans</i>), Mu Xiang (<i>Inula racemosa</i>), Zhi Gan Cao (<i>Glycyrrhiza glabra</i>), Dang Gui (<i>Angelica sinensis</i>), Yuan Zhi (<i>Polygala tenuifolia</i>), Sheng Jiang (<i>Zingiber officinale</i>), Da Zao (<i>Zizyphus vulgaris</i>)
Xue Fu Zhu Yu Tang	Dang Gui (<i>A. sinensis</i>), Sheng De Huang (<i>Rehmannia glutinosa</i>), Tao Ren (<i>Amygdalus davidiana</i>), Hong Hua (<i>Carthamus tinctorius</i>), Zhi Ke (<i>Citrus aurantium</i>), Chi Shao Yao (<i>Paeonia lactiflora</i>), Chai Hu (<i>Bupleurum chinense</i>), Gan Cao (<i>G. glabra</i>), Jie Geng (<i>Platycodon grandiflorum</i>), Chuan Xiong (<i>Ligusticum chuanxiong</i>), Niu Xi (<i>Achyranthes bidentata</i>)
Dan Zhi Xiao Yao San	Dang Gui (<i>A. sinensis</i>), Bai Shao Yao (<i>Paeonia lactiflora</i>), Bai Zhu (<i>Atractylodes ovata</i>), Chai Hu (<i>B. chinense</i>), Fu Ling (<i>Poria Cocos</i>), Gan Cao (<i>G. glabra</i>), Wei Jiang (<i>Zingiber officinale</i>), Bo He (<i>Mentha arvensis</i>), Dan Pi (<i>Paeonia moutan</i>), Shan Zhi Zi (<i>Gardenia florida</i>)

En dehors des théories millénaires et empiriques sur lesquelles se base la médecine traditionnelle chinoise, des études récentes ont mis en évidence de manière objective les propriétés sédatives de certaines plantes utilisées. Ainsi, l'administration d'un extrait de graines de jujubier commun (*Ziziphus jujuba*) à des souris met en évidence des propriétés anxiolytiques à faibles doses et sédatives à plus fortes doses, (44). D'autres études ont aussi permis d'identifier certains principes actifs et les mécanismes d'action justifiant des propriétés sédatives. Par exemple, une étude a permis d'isoler des principes actifs présents dans les rhizomes d'*Atractylodes macrocephala*, et augmentant le flux d'ions chlorure à travers des récepteurs GABA_A. Parmi ces principes actifs, les atractylénolides II et III sont les plus actifs (cf Figure 7), (45).

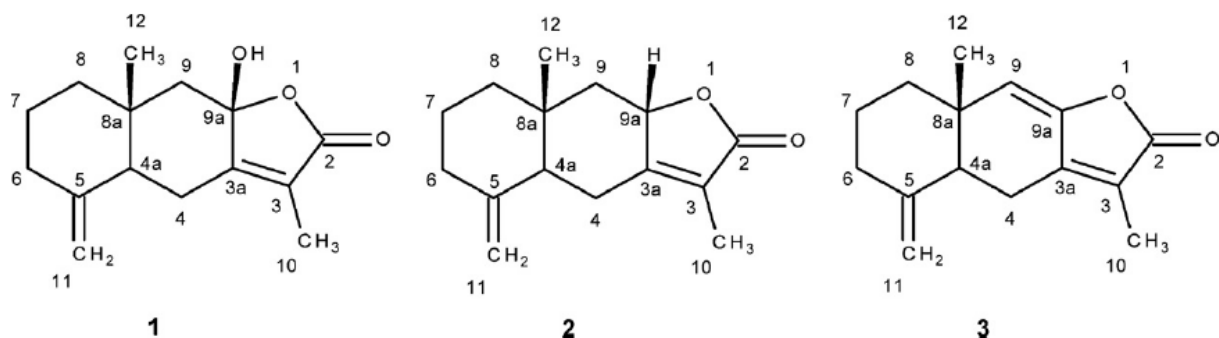


Figure 7: Structure des attractylénolides III (1), attractylénolides II (2) et attractylénolide I (3). Source : (45).

C. Européenne

Lorsque l'on parle de médecine traditionnelle, on pense souvent aux médecines chinoises ou indiennes. Cependant, les médecines traditionnelles européennes, qu'elles datent de l'antiquité, avec les médecines grecques ou romaines, du moyen-âge ou de la renaissance, fournissent une littérature riche et encore d'actualité. On y retrouve des plantes actuellement très utilisées et disponibles à l'officine, comme l'aubépine (*Crataegus laevigata*, *Rosaceae*), la mélisse (*Melissa officinalis* L., *Lamiaceae*), le tilleul (*Tilia cordata*, *Malvaceae*), ou encore la verveine (*Aloysia citriodora*, *Verbenaceae*). On y trouve également d'autres plantes, aujourd'hui absentes des officines en raison de leur toxicité, comme par exemple le pavot somnifère (*Papaver somniferum*, *Papaveraceae*), la mandragore (*Mandragora officinarum*, *Solanaceae*), la jusquiame noire (*Hyoscyamus niger*, *Solanaceae*), la morelle noire (*Solanum nigrum*, *Solanaceae*), ou encore l'hellébore noire (*Helleborus niger*, *Renonculaceae*).

Comme d'autres médecines, la médecine traditionnelle européenne a été très tôt influencée par la théorie des 4 humeurs, développée en Europe par Hippocrate (environ 460 - 370 av. J.-C.). Ainsi pour traiter l'insomnie, liée à un excès de chaleur (que l'on retrouve par exemple dans les tempéraments bileux, liés à un excès de bile), on utilisait des plantes que l'on qualifiait de « froides ».

Plus tard, elle a été influencée par la théorie des signatures de Paracelse (1493-1541), théorie qui veut que les plantes, de part leur forme, « signent » les maladies qu'elles peuvent guérir. C'est ainsi que le colchique d'automne (*Colchicum autumnale*, *Liliaceae*), dont le bulbe a la forme d'un orteil, permettrait de soigner une personne victime d'une crise de goutte. Ce dernier contient en effet de la colchicine, un alcaloïde poison du fuseau, aujourd'hui utilisé pour traiter les crises de goutte, (46). Concernant les troubles du sommeil, cette théorie prête au millepertuis (*Hypericum perforatum*, *Hypericaceae*), ou herbe de la Saint-Jean, des propriétés régulatrices de

l'humeur et sédatives. Ses premières floraisons ont en effet lieu aux environs de la Saint-Jean, au moment du solstice d'été, d'où ses capacités à améliorer l'humeur, (47).
(48) (49) (50)

Qu'il s'agisse des médecines perses, chinoises, européennes ou d'autres médecines traditionnelles à travers le monde, l'homme a donc très tôt cherché dans son environnement, et ainsi particulièrement dans les plantes, les moyens de soigner l'insomnie. S'il a parfois eu recours à des plantes connues pour leur forte toxicité (grande ciguë, jusquiame noire, datura stramoine ou encore pavot somnifère), d'autres sont encore utilisées aujourd'hui et font parties des « best-seller » à l'officine dans cette indication (verveine, aubépine, tilleul, ...). De même, si des études récentes n'ont pas mis en évidence de propriétés sédatives chez certaines des plantes utilisées, d'autres ont permis d'isoler des principes actifs au mécanisme d'action maintenant bien connu. L'étude plus approfondie de ces médecines traditionnelles est donc une source potentielle de nouvelles thérapeutiques à venir et intéressantes comme alternatives aux traitements actuellement prescrits.

III. La place de la phytothérapie dans l'arsenal thérapeutique contre l'insomnie

La phytothérapie, utilisée depuis des millénaires par l'homme pour se soigner, est loin d'être en perte de vitesse aujourd'hui. Et elle a d'autant plus d'intérêts qu'elle représente une alternative à des traitements plus lourds associés à de nombreux effets secondaires et contre-indications. Nous verrons ainsi dans la partie suivante quelle est actuellement la place de la phytothérapie vis-à-vis de ces traitements souvent prescrits, ce qu'il en est de sa disponibilité sur le marché, et quel rôle joue le pharmacien dans le bon usage de cette thérapeutique alternative.

A. Une solution d'évitement des psychotropes

Un rapport de l'ANSM concernant la consommation des benzodiazépines en France relève une augmentation de leur consommation en 2012, principalement du fait de l'augmentation de la consommation de benzodiazépines à visées hypnotiques et anxiolytiques. D'après ce même rapport, « en 2012, environ 11,5 millions de Français ont consommé au moins une fois une benzodiazépine », et plus d'un consommateur sur cinq a recours à deux benzodiazépines, simultanément ou non. Outre l'augmentation de cette consommation, ce rapport met en évidence des durées d'utilisation nettement supérieures aux recommandations de l'AMM, (51). Au niveau européen, la France reste également une grande consommatrice de psychotropes. Elle se trouve ainsi en 2^{ème} position en termes de consommation d'hypnotiques (après la Belgique), et en 4^{ème} concernant la consommation de benzodiazépines anxiolytiques (cf [Figure 8](#)), (52).

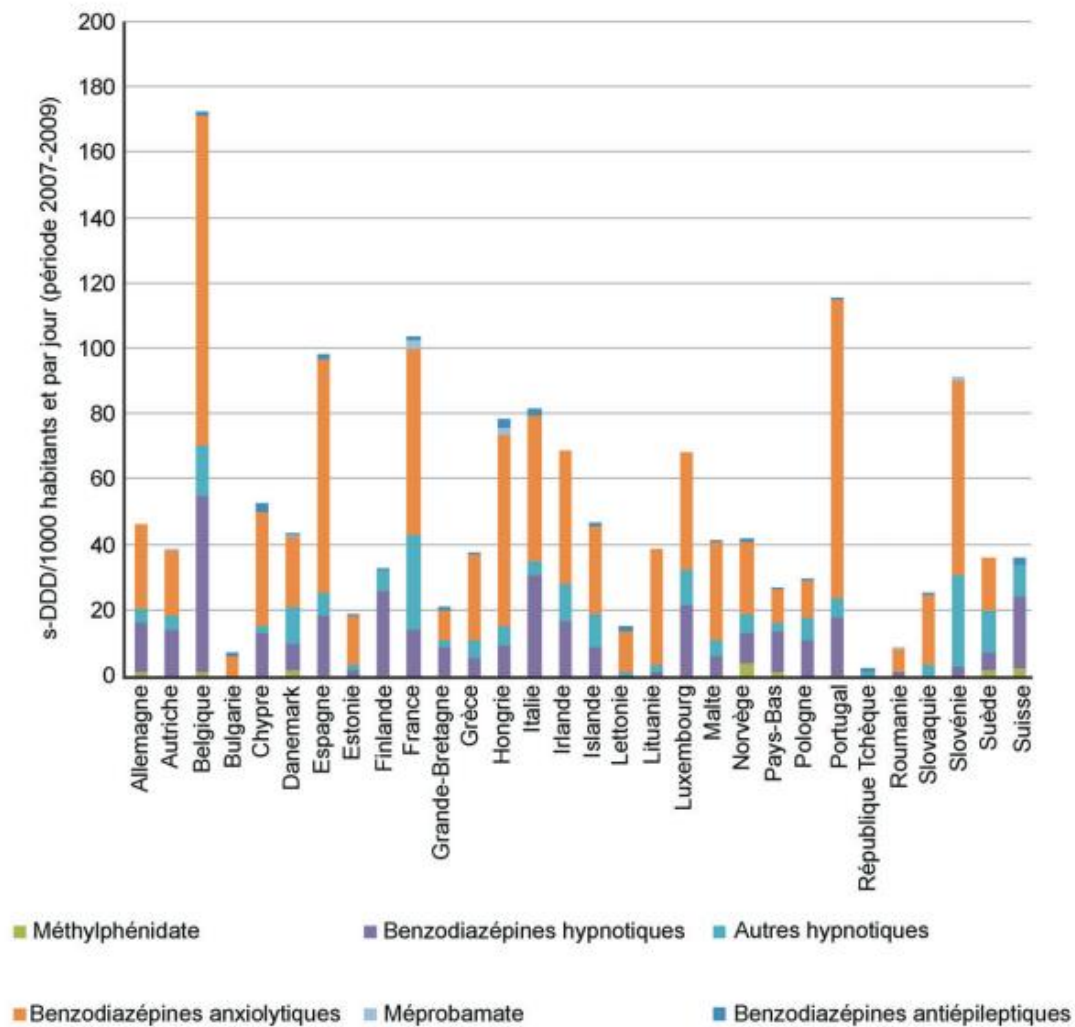


Figure 8: Niveau de consommation en Europe de certains psychotropes, (52).

Cette (sur)consommation d'hypnotiques n'est pas justifiée puisque la moitié des traitements hypnotiques ne serait pas indiquée. En outre leurs effets secondaires sont bien réels mais malheureusement trop peu connus des utilisateurs (somnolence, troubles cognitifs, dépendance physique et psychique, tolérance,...). Ils peuvent pourtant avoir de graves conséquences et même conduire à une hospitalisation (syndrome de sevrage, risque accru de chute chez les personnes âgées, perte d'autonomie,...), (53) (54). Les thérapeutiques alternatives comme la phytothérapie ont donc un intérêt indéniable dans la prise en charge de l'insomnie, évitant ainsi le recours trop systématique aux psychotropes. Et si la phytothérapie a été totalement déremboursée en 2006, il existe aujourd'hui des mutuelles qui proposent une prise en charge.

B. Disponibilité en officine

Les principes actifs des drogues végétales peuvent être extraits et utilisés sous différentes formes:

- Une des formes les plus utilisées en phytothérapie est la tisane. Il s'agit d'une préparation aqueuse réalisée à partir de drogues végétales préalablement séchées. Elle se prépare de manière extemporanée et de différentes manières :
 - le plus souvent par infusion : on porte de l'eau à ébullition, on la met en contact avec la drogue végétale et on laisse refroidir. On l'utilise pour les parties les plus fragiles comme les fleurs et feuilles.
 - mais aussi par décoction : on place la drogue végétale dans l'eau froide puis on porte le mélange à ébullition pendant 15 à 30 min. On l'utilise pour les racines, tiges, écorces, fruits.
 - par macération : on place la drogue végétale dans de l'eau à température ambiante pendant 30 min à 4H.
 - par digestion : on place la drogue dans de l'eau maintenue à une température inférieure à la température d'ébullition mais supérieure à la température ambiante.

Les composés extraits sont ainsi des composés hydrosolubles (sels minéraux, vitamines hydrosolubles, mucilages, polyphénols,...). De nombreux laboratoires proposent des tisanes prêtes à l'emploi à utiliser en infusion (MEDIFLOR®, HERBESAN®). Il est également possible de préparer des tisanes « sur mesure » à l'officine (ex : laboratoires IPHYM®).

- Des extraits fluides : la drogue végétale est réduite en poudre et épuisée par passages successifs dans un solvant. Ce dernier n'est pas évaporé et on obtient donc un extrait sous forme liquide. Le solvant utilisé peut-être l'alcool, l'eau, la glycérine,...
- Des macérats glycérinés : on les obtient en faisant macérer la drogue végétale fraîche dans un mélange d'alcool, de glycérine et d'eau. On utilise cette technique pour extraire des principes actifs à partir de tissus embryonnaires.
- Des gélules de poudre de plante : on pulvérise simplement la drogue végétale pour l'incorporer dans des gélules (ex : Arkogélules® obtenues par cryobroyage, (55)). Il n'y a pas d'étape d'extraction par un solvant.
- Des gélules d'extraits secs : on utilise un solvant pour extraire les principes actifs de la drogue végétale, puis ce dernier est évaporé. On obtient une poudre concentrée que l'on incorpore dans des gélules. Elle peut aussi être transformée en comprimés (Tranquital®, Euphytose®,...).
- Il existe d'autres formes telles que des teintures, alcoolatures, alcoolats, suspensions intégrales de plantes fraîches,...

A l'officine, un certain nombre de spécialités phytothérapeutiques sont disponibles, parmi lesquelles on retrouve :

Spécialités	Plantes utilisées	Posologie dans le traitement des troubles mineurs du sommeil
Euphytose®, comprimés	Ballote (<i>Ballota nigra</i> L.), Aubépine (<i>Crataegus</i> sp.), Valériane (<i>Valeriana officinalis</i> L.), Passiflore (<i>Passiflora incarnata</i> L.)	Adulte : un comprimé au repas du soir et au coucher Enfant de plus de 6 ans : un comprimé au repas du soir
Tranquital®, comprimés	Valériane (<i>Valeriana officinalis</i> L.), Aubépine (<i>Crataegus</i> sp.)	4 à 6 comprimés/Jour
Fleurs de Bach Rescue Nuit®, élixir floral	Fleurs de : Impatience (<i>Impatiens glandulifera</i>), Étoile de Bethléem (<i>ornithogalum umbellatum</i>), Prunier myrobolan (<i>Prunus cerasifera</i>), Héliantheme (<i>helianthemum nummularium</i>) et Clématite (<i>Clematis vitalba</i>).	4 gouttes dans un verre d'eau à boire par gorgées successives ou 4 gouttes directement dans la bouche, environ une demi-heure avant d'aller dormir Répéter l'opération au coucher
Arkogélules passiflore®, gélules	Passiflore (<i>Passiflora incarnata</i>)	Adulte : 2 gélules au dîner et 2 gélules au coucher Enfant de plus de 12 ans : 1 gélule au dîner et 1 gélule au coucher
Arkogélules Valériane®, gélules	Valériane (<i>Valeriana officinalis</i> L.)	Adulte : 2 gélules au dîner et 2 gélules au coucher. La posologie peut être portée à 5 gélules par jour si nécessaire Enfant de 12 à 15 ans : 1 gélule au dîner et 1 gélule au coucher
Arkogélules Aubépine®, gélules	Aubépine (<i>Crataegus laevigata</i>)	Adulte : 1 gélule, 3 fois par jour ; jusqu'à 5 gélules par jour si nécessaire
Arkofluides Détente-sommeil®, ampoules buvables	Aubépine (<i>Crataegus laevigata</i>), Passiflore (<i>Passiflora incarnata</i>),	Adulte : prendre une ampoule par jour. Enfant > 12 ans : prendre une

	Oranger amer (<i>Citrus aurantium</i> L. var. <i>amara</i>), Lavande (<i>Lavandula angustifolia</i>)	demi ampoule par jour.
Médiflor® N°14, tisane	Valériane (<i>Valeriana officinalis</i> L.), Passiflore (<i>Passiflora incarnata</i>), Aubépine (<i>Crataegus laevigata</i>), Mélisse (<i>Melissa officinalis</i>), Tilleul (<i>Tilia cordata</i>), Bigaradier (<i>Citrus aurantium</i> var. <i>amara</i>)	Une tisane à la fin du dîner et une tisane au coucher
Spasmine®, comprimés	Valériane (<i>Valeriana officinalis</i> L.), Aubépine (<i>Crataegus laevigata</i>)	Adulte : 2 à 4 comprimés au coucher Enfant de plus de 6 ans : 1 à 2 comprimés le soir au coucher
Omezelis®, comprimés	Aubépine (<i>Crataegus laevigata</i>), Mélisse (<i>Melissa officinalis</i>)	Adulte : 2 comprimés au dîner, 2 comprimés au coucher Enfant de plus de 6 ans : 1 comprimé au dîner, 1 comprimé au coucher
Anxemil®, comprimés	Passiflore (<i>Passiflora incarnata</i>)	Adulte et enfant de plus de 12 ans : 1 ou 2 comprimés le soir, 30 min avant le coucher
Cardiocalm®, comprimés	Aubépine (<i>Crataegus laevigata</i>)	Adulte : troubles du sommeil : 1 comprimé au repas du soir et 1 à 2 comprimés au coucher
Biocard® en Gouttes	Aubépine (<i>Crataegus laevigata</i>), Agripaume (<i>Leonurus cardiaca</i>), Valériane (<i>Valeriana officinalis</i> L.), Avoine (<i>Avena sativa</i>), Mélisse (<i>Melissa officinalis</i>), Passiflore (<i>Passiflora incarnata</i>)	Adulte : 15 gouttes au repas du soir et 15 gouttes au coucher Enfant de 6 à 15 ans : 6 gouttes au repas du soir et 6 gouttes au coucher

Il existe encore de nombreuses autres spécialités au marketing soigneusement étudié et comprenant entre autres des extraits de drogues végétales : Valdispert Phyto® Nuit (valériane), NovaNuit® Triple action (mélisse, passiflore, eschscholtzia, mélatonine, vitamine B6), Herbesan® Noctaphyt mélatonine (passiflore, valériane, eschscholtzia, mélisse, houblon, aubépine),...

Si le traitement phytothérapeutique de l'insomnie nécessite intuitivement l'utilisation de plantes à visée hypnotique, il ne faut pas négliger l'intérêt des plantes qui ont une action sur l'anxiété, le stress, l'humeur ou la fatigue. Autant de facteurs qui auront une influence sur la qualité du sommeil à venir. Nous étudierons ainsi plus en détails d'autres plantes comme le ginseng, le millepertuis, la rhodiole et bien d'autres, qui ont toute leur place dans la prise en charge des troubles du sommeil.

Concernant leur mise sur le marché, les spécialités phytothérapeutiques étant considérées comme des médicaments, elles sont également soumises à l'obtention d'une A.M.M. (Autorisation de Mise sur le Marché) ou à minima soumises à une procédure d'enregistrement simplifiée. Il existe ainsi différents types de procédures pour leur mise sur le marché : la procédure classique d'obtention d'A.M.M. suivie par tout médicament, la procédure d'A.M.M. allégée et l'enregistrement par procédure simplifiée. Cette dernière concerne les médicaments dont l'innocuité est reconnue par l'usage traditionnel qu'il en est fait depuis de nombreuses années (au moins 30 ans dont 15 années dans un pays de l'U.E.). Elle dispense d'effectuer des essais cliniques et toxicologiques, qui sont remplacés par des données bibliographiques. L'indication est alors présentée comme suit : « Traditionnellement utilisé dans ... ». Cependant, les spécialités phytothérapeutiques restent soumises aux mêmes règles de sécurité, de qualité, d'étiquetage et de rédaction de notice que les autres médicaments, (57) (58).

C. De l'importance du conseil pharmaceutique

A l'officine, nombreux sont les patients se présentant spontanément pour se plaindre de troubles du sommeil. De même, les prescriptions sont régulièrement accompagnées d'hypnotiques, d'anxiolytiques et même parfois d'antidépresseurs prescrits dans cette même indication. Il est donc important pour le pharmacien d'officine d'être capable de proposer une stratégie thérapeutique adaptée et d'identifier à quel moment il est opportun de proposer la phytothérapie. Cependant, il ne doit pas oublier que, contrairement à ce que pense une partie du grand public, « phytothérapie » n'est pas synonyme d'inoffensif : il a un rôle primordial de conseil à jouer, surtout auprès des patients les plus fragiles.

1) Stratégie thérapeutique à l'officine : le conseil pharmaceutique

Qu'il s'agisse de simples mesures d'hygiène du sommeil, de traitements pharmacologiques en passant par des techniques alternatives (thérapies cognitivo-comportementales, luminothérapie,...), la phytothérapie fait partie d'un vaste arsenal thérapeutique vers lequel le pharmacien peut orienter ses patients :

- L'hygiène du sommeil, la 1^{ère} thérapeutique à conseiller devant des troubles du sommeil :
 - ✓ éviter l'exercice physique en fin de soirée, éviter les excitants (café, alcool, boissons au cola,...) et les repas copieux, ne pas ruminer les problèmes de la journée, réserver le lit au sommeil pour que le cerveau soit conditionné à dormir lorsque l'on se dirige au lit (il ne doit pas servir à travailler, regarder la télévision ou à manger).
 - ✓ dormir dans une chambre à bonne température (entre 18 et 20°C), organiser une période d'activité calme 30 min avant le coucher (pas de « smartphone » ou d'ordinateur), aller se coucher lorsque la pression de sommeil se fait sentir (si on passe ce cap, il faudra attendre le cycle suivant), se lever et faire autre chose si on se réveille en pleine nuit, éviter les siestes en cours de journée (pour conserver suffisamment de pression de sommeil au coucher), maintenir une obscurité totale dans la chambre (la moindre source lumineuse est perceptible à travers les paupières), (59) (60) (61).
Il peut être judicieux de remettre au patient une fiche rappelant ces principales règles.
- L'homéopathie : l'homéopathie possède comme principal avantage son innocuité. Elle ne présente aucune interaction avec les autres traitements et peut être utilisée chez les personnes les plus fragiles (femmes enceintes, personnes âgées, nourrissons). La seule exception concerne les préparations contenant de l'alcool ainsi que les teintures mères qui sont concentrées (les déconseiller chez la femme enceinte). Certaines études comparant l'efficacité de l'homéopathie par rapport à un placebo ont même mis en évidence une certaine efficacité, (62) (63). On n'hésitera donc pas à conseiller systématiquement de l'homéopathie à un patient se plaignant de troubles mineurs du sommeil. On pourra si nécessaire y ajouter une thérapeutique complémentaire. Parmi les souches et les spécialités, on retrouve entre autres :
 - ✓ Gelsemium : en cas d'insomnie par appréhension (peur d'un évènement par avance, sujet craintif).

- ✓ Ignatia amara : insomnie des suites d'une contrariété, d'un chagrin, associée à des maux de tête, de ventre ou des démangeaisons.
 - ✓ Coffea tosta : insomnie liée à une hyperactivité cérébrale.
 - ✓ Kalium phosphoricum : insomnie suite à un surmenage, maux de tête et incapacité à comprendre ou enregistrer.
 - ✓ Lachesis mutus : insomnie associée à une sensation d'étouffement ou des soubresauts, cauchemars angoissants.
 - ✓ Nux vomica : insomnie associée à un réveil nocturne vers 3-4H du matin, sommeil agité, personne colérique qui fait des excès alimentaires.
 - ✓ Kalium bromatum : insomnie associée à des terreurs nocturnes, personnes nerveuses.
 - ✓ Argentum nitricum : insomnie des personnes pressées et qui se précipitent.
 - ✓ Quiétude®, L72®, Sédatif PC®, Homéogène 46®, Oenanthe complexe N°78 LEHNING, Zenalia®,...
- (64)

- L'allopathie : de nombreux médicaments allopathiques sont utilisés dans le traitement de l'insomnie.

On retrouve des médicaments qui ont une indication pour le traitement de l'insomnie :

- ✓ qu'ils soient soumis à prescription : IMOVANE® (zopiclone), STILNOX® (zolpidem), NOCTAMIDE® (lormétazépam), HAVLANE® (loprazolam), ATARAX® (hydroxyzine), THERALENE® (alimémazine)
- ✓ ou non soumis à prescription: DONORMYL® (doxylamine), PHENERGAN® (prométhazine).

On retrouve également des spécialités qui n'ont pas d'indication dans le traitement de l'insomnie :

- ✓ prescription de benzodiazépines anxiolytiques le soir (LEXOMIL® (bromazépam), XANAX® (alprazolam), SERESTA® (oxazépam)).

- ✓ d'antidépresseurs (LAROXYL® (amitriptyline), ATHYMIL® (miansérine), NORSET® (mirtazapine)).
- ✓ ou même de neuroleptiques (TERCIAN® (cyamémazine), LARGACTIL® (chlorpromazine), RISPERDAL® (rispéridone)).
- ✓ Certains patients font parfois eux même un usage détourné de certaines spécialités (cas des patients utilisant du TOPLEXIL® (oxomémazine) pour dormir).

Le pharmacien doit être conscient du but recherché lors de l'utilisation de toutes ces spécialités et doit rappeler aux patients les risques liés à leur utilisation.

Concernant les médicaments allopathiques que le pharmacien peut conseiller au comptoir, on retrouve des anti-histaminiques H1 comme le DONORMYL® (doxylamine) ou le PHENERGAN® (prométhazine). Ils présentent cependant de nombreux effets indésirables liés à leurs propriétés anticholinergiques (troubles de l'accommodation, sécheresse buccale, rétention urinaire, palpitations, constipation, somnolence diurne,...) et certaines contre-indications (risque de glaucome à angle fermé, troubles uréthroprostatiques, antécédents d'agranulocytose (prométhazine), enfants de moins de 15 ans). Contrairement à l'utilisation d'homéopathie dans le traitement de l'insomnie, l'utilisation d'un anti-histaminique n'est pas un traitement à conseiller en 1^{ère} intention. Le pharmacien devra évaluer la balance bénéfice/risque lorsqu'il les propose. Leur utilisation se limitera à une insomnie occasionnelle, pour une durée de traitement ne dépassant pas 5 jours, et après avoir écarté toute contre-indication ou interaction (attention à la majoration des effets indésirables avec d'autres anti-histaminiques, à l'état physiopathologique propre aux personnes âgées,...), (56) (61) (65).

- L'aromathérapie : certaines huiles essentielles possèdent des propriétés relaxantes et sédatives. Elles sont une alternative possible aux traitements pharmacologiques et peuvent être utilisées de différentes manières :
 - ✓ huile essentielle de lavande officinale (*Lavandula officinalis*) : en diffusion sur un mouchoir ou dans un diffuseur, par voie cutanée (déposer 1 à 3 gouttes sur la poitrine ou les poignets, ou mélanger 6 gouttes dans une cuillère à soupe d'huile végétale pour effectuer un massage).
 - ✓ huile essentielle d'orange amère, ou bigarade (*Citrus aurantium L. var. amara*) : en diffusion dans un diffuseur, par voie cutanée (1 goutte directement sur la peau ou 2 à 5 gouttes diluées dans une huile végétale).

- ✓ huile essentielle de mandarine (*Citrus reticulata*) : en diffusion sur un mouchoir ou dans un diffuseur, par voie cutanée (1 goutte directement sur la peau ou 2 à 5 gouttes diluées dans une huile végétale).
- ✓ huile essentielle d'eucalyptus citronné (*Eucalyptus citriodora*) : par voie orale (1 goutte sur un comprimé neutre), en diffusion dans un diffuseur ou sur un mouchoir, ou par voie cutanée (1 goutte directement sur la peau ou 2 à 5 gouttes diluées dans une huile végétale).
- ✓ huile essentielle de lavandin super (*Lavandula x burnatii* « Super ») : par voie orale (2 gouttes sur un support neutre (huile végétale, miel)), en diffusion dans un diffuseur, par voie cutanée (1 à 3 gouttes sur la face intene des poignets).
- ✓ huile essentielle de néroli (*Citrus aurantium L. var. amara*) : par voie orale (2 gouttes sur un support neutre (huile végétale, miel)), par voie cutanée (1 à 3 gouttes sur la face intene des poignets).
- ✓ huile essentielle de camomille noble (*Chamaemelum nobile*) : par voie orale (2 gouttes sur un support neutre (huile végétale, miel)), en diffusion dans un diffuseur, par voie cutanée (1 à 3 gouttes sur la face interne des poignets ou sur le *plexus coeliaque*).
- ✓ La plupart des laboratoires produisant des huiles essentielles ont également développé des gammes de produits prêts à l'emploi : huiles de massages, mélanges pour diffuseur, sprays aériens, gels douches, rollers, capsules à avaler,... (66) (67)

Cependant, contrairement à l'idée que pourrait avoir un public non averti, leur usage n'est pas dépourvu de risque. Il s'agit de produits très concentrés et très actifs. Elles présentent un certain nombre de contre-indication qu'il convient d'écarter avant de les proposer. En effet, certaines sont photosensibilisantes, irritantes pour la peau, allergisantes, neurotoxiques, convulsivantes, abortives, hypertensives, hépatotoxiques ou encore tératogènes. Beaucoup sont contre-indiquées chez la femme enceinte et allaitante, en dessous d'un certain âge, chez les patients épileptiques, en utilisation pure ou sur les muqueuses. Certaines sont contre-indiquées en diffusion, en association entre-elles ou lorsque le patient présente certaines pathologies (cas de la menthe poivrée chez l'hypertendu). Le pharmacien devra donc être vigilant et s'assurer au cas par cas que l'huile essentielle qu'il propose est adaptée au patient. Il devra également rappeler qu'il est important de respecter les posologies maximales afin d'éviter un surdosage.

(68) (69) (70)

- L'oligothérapie : cette thérapeutique fait appel à l'utilisation d'oligo-éléments. Les spécialités utilisées contiennent les éléments ou associations d'éléments suivants:

- ✓ Manganèse, manganèse-cobalt, cuivre-or-argent, lithium,...

On les retrouve sous forme d'ampoules (Oligosol®, Granions®) ou de comprimés (Oligostim®). Ils sont à prendre de préférence à distance des repas pour favoriser leur absorption.

(71)

- Cas de la mélatonine : elle est inscrite sur la liste II des substances vénéneuses. En France, la seule spécialité contenant de la mélatonine et ayant le statut de médicament est CIRCADIN® 2MG LP (mélatonine), soumis à prescription médicale. Cependant, de nombreux compléments alimentaires en contiennent, mais devraient théoriquement respecter une dose d'exonération de 1mg par prise d'après un arrêté récent du ministère de la santé, (72).

- Les thérapeutiques hors officine : il existe de nombreuses méthodes alternatives pour la prise en charge des troubles du sommeil :

- ✓ l'acupuncture : c'est une branche de la médecine traditionnelle chinoise qui consiste à placer des aiguilles sur différents points du corps : les méridiens. Elle permet de rétablir la bonne circulation énergétique dans le corps. Certaines études ont montré une amélioration de l'insomnie suite à des séances d'acupuncture, ainsi qu'une amélioration lorsqu'elle est associée à des traitements classiques (allopathie et phytothérapie), par rapport à ces mêmes traitements seuls, (73) (74).

- ✓ la méditation : c'est une pratique mentale vieille de plusieurs milliers d'années. Il existe différents types de méditation dont une des plus répandues est la méditation de pleine conscience. Certaines études ont mis en évidence une amélioration de la durée et de la qualité du sommeil après des séances de méditation, (75) (74).

- ✓ le yoga : c'est une pratique qui associe une activité physique avec des postures particulières, des exercices de respiration et une philosophie de vie, (74). Une étude consistant à faire suivre des séances de yoga pendant 8 semaines à un groupe d'hommes a mis en évidence une amélioration significative du niveau de stress par rapport au groupe témoin, (76). Une étude de sa pratique dans une maison de retraite a également mis en évidence une réduction du temps d'endormissement, une augmentation de la durée du sommeil et de sa qualité (meilleur sentiment de repos le matin), (77). En outre c'est une activité physique

peu intense, peu traumatisante et donc accessible à une grande partie de la population.

- ✓ les thérapies cognitivo-comportementales : c'est un ensemble de techniques cognitives et comportementales qui visent à améliorer la relation du patient avec son sommeil (notamment l'idée qu'il s'en fait) et de lui donner des méthodes, des comportements pour l'améliorer. Il y a une composante comportementale qui vise à inculquer au patient des comportements qui vont l'aider à dormir (comportements qui vont l'aider à réassocier la chambre avec le sommeil, à régulariser son cycle veille/sommeil et à augmenter l'efficacité du sommeil en réduisant le temps passé au lit). Il y a une seconde composante cognitive qui vise les croyances erronées que les insomniaques ont de leur sommeil (l'objectif est de réduire l'anxiété liée à l'idée de dormir), (78). Elles sont d'ailleurs recommandées par la HAS depuis 2006 en cas d'insomnie chronique, et ont l'indéniable avantage de ne pas présenter les effets secondaires des traitements allopathiques classiques, (79).
- ✓ les centres du sommeil : ce sont des centres regroupant une équipe pluridisciplinaire : neurologues, pneumologues et psychiatres. Ils assurent le diagnostic et la prise en charge des principaux troubles du sommeil, dont l'insomnie. On peut y effectuer des consultations sommeil avec des spécialistes qui s'appuieront notamment sur un agenda du sommeil, différents questionnaires et tests. Ils peuvent être amenés à effectuer des examens plus approfondis tels que l'actimétrie, la polysomnographie ou la polygraphie ventilatoire. Parmi les méthodes proposées par ces centres du sommeil, on retrouve la luminothérapie et la sophrologie, (80).
- ✓ la luminothérapie : c'est une technique médicale au cours de laquelle on expose le patient à une forte luminosité (au minimum 2 500 lux). Elle est indiquée en cas de troubles du rythme circadien, notamment en cas de retard ou d'avance de phase, et de troubles du sommeil liés aux décalages horaires ou au travail posté, (81). Dans le commerce, il existe des simulateurs d'aube qui permettent de combler le manque de luminosité au réveil.
- ✓ la sophrologie: c'est une discipline qui utilise des techniques de relaxation musculaire et respiratoire, des exercices de concentration et de méditation. Elle permet de réduire l'anxiété et le stress qui favorisent les troubles du sommeil, (82).

2) Vigilance du pharmacien

Il est important pour le pharmacien d'être capable de repérer les prescriptions médicales en rapport avec des troubles du sommeil (prescriptions d'anxiolytiques, antidépresseurs ou neuroleptiques le soir). Il peut ensuite consulter l'historique du patient et se faire une idée de l'ancienneté de cette prescription. Si on prend l'exemple des benzodiazépines (et apparentés), il ressort en effet d'un rapport de 2013 de l'ANSM que les durées d'utilisation sont souvent supérieures aux recommandations de l'A.M.M., et ce malgré leurs nombreux effets indésirables, (51). Le pharmacien peut alors juger opportun de proposer, en collaboration avec le médecin, un arrêt progressif (pour éviter un syndrome de sevrage) ou au moins une diminution de posologie. Il peut alors orienter le patient vers un traitement phytothérapeutique pour l'accompagner dans cette démarche de réduction posologique, et ne pas oublier de lui rappeler les risques liés à une utilisation prolongée d'hypnotiques (dépendance, troubles de la mémoire, tolérance,...). La H.A.S. rappelle d'ailleurs que la moitié des traitements à visée hypnotique ne serait pas indiquée chez les plus de 65 ans, (83). Pour évaluer la dépendance ou non aux benzodiazépines, elle propose d'ailleurs une échelle sous forme de questionnaire: l'Echelle Cognitive d'Attachement aux Benzodiazépines (ECAB). Elle permet de différencier les patients dépendants des patients non dépendants, (84). Médecins et pharmaciens peuvent s'en servir pour se faire une idée du niveau de dépendance du patient et lui proposer un sevrage plus ou moins progressif, avec plus ou moins de thérapeutiques alternatives pour le soutenir dans sa démarche. Quoi qu'il en soit l'avis du médecin sera obligatoire avant tout arrêt de traitement.

Le pharmacien ne doit pas non plus oublier que, parmi les plaintes dont l'insomnie peut faire l'objet, certaines peuvent être secondaires à un état physiopathologique, à un traitement, à des erreurs d'hygiène du sommeil,... Ainsi, il doit être capable de connaître les principales causes d'insomnie et d'orienter le patient en conséquence. D'après la classification internationale des troubles du sommeil (ICSD-2), on distingue :

- les insomnies liées à une mauvaise hygiène du sommeil : fréquentes siestes diurnes, horaires de lever et de coucher très variables, consommation d'excitants, pratique d'activités stimulantes avant le coucher, pratique au lit d'activités non liées au sommeil (étude, alimentation, télévision,...). Les difficultés liées au sommeil ne s'expliquent pas par un autre trouble, une pathologie ou l'usage d'une substance quelconque ou d'un médicament.
- les insomnies d'ajustement : le trouble du sommeil est concomitant à un événement et est censé se résoudre lorsque l'événement est passé ou que le sujet s'y est adapté. De la même manière que précédemment, l'insomnie n'est pas expliquée par un autre trouble, une pathologie ou l'usage d'une substance quelconque ou d'un médicament.

- les insomnies psychophysiologiques : l'insomnie du patient est liée à un conditionnement de ce dernier par rapport au sommeil. Le patient est anxieux à l'idée de ne pas dormir. Il en résulte un état d'hypervigilance avec une forte activité mentale. Il n'arrive pas à s'endormir lorsqu'il le souhaite, mais s'endort facilement dans des situations au cours desquelles le sommeil n'est pas recherché. D'ailleurs il s'endort plus facilement lorsqu'il dort à l'extérieur de chez lui.
- les insomnies paradoxales (par mauvaise perception du sommeil) : le patient se plaint de dormir très peu et les données de son agenda du sommeil révèlent des durées de sommeil plus faibles que la moyenne. Cependant, les répercussions diurnes sont faibles par rapport au niveau d'insomnie déclaré par le patient. De plus, il n'y a pas de cohérence entre ses plaintes et les résultats de la polysomnographie. Il a en réalité une mauvaise perception de son sommeil.
- les insomnies idiopathiques : elles débutent durant l'enfance, sans facteur déclenchant, et persistent.
- les insomnies liées à une pathologie mentale : un certain nombre de pathologies mentales sont à l'origine de troubles du sommeil. Ainsi dépression, troubles bipolaires, troubles compulsifs, troubles anxieux généralisés ou attaques de panique peuvent être à l'origine de l'insomnie. Cette dernière peut même survenir plusieurs jours ou semaines avant la pathologie.
- les insomnies liées à une pathologie physique : l'insomnie est liée temporellement à la survenue ou à l'aggravation d'une maladie. Ainsi les douleurs (liées à l'arthrose par exemple), le reflux gastro-oesophagien, l'hyperthyroïdie, les pathologies respiratoires (asthme,...), les maladies neurodégénératives (maladie d'Alzheimer et de Parkinson), les pathologies cardiaques, l'apnée du sommeil, le syndrome des jambes sans repos sont autant de pathologies susceptibles de provoquer des troubles du sommeil.
- les insomnies liées à un traitement médicamenteux ou à l'usage de toute autre substance : l'insomnie survient pendant l'utilisation d'une substance connue pour provoquer des troubles du sommeil, ou au moment de l'arrêt. Certains β -bloquants, les corticoïdes, la théophylline, les hormones thyroïdiennes, le méthylphénidate, la lévodopa mais aussi des substances plus banales comme la caféine et la nicotine peuvent provoquer des troubles du sommeil. De même, l'arrêt d'un hypnotique ou d'un anxiolytique peut provoquer des insomnies par effet rebond.

(79) (61)

Voir Annexe 4: Arbre décisionnel pour la prise en charge des troubles du sommeil à l'officine, (91).

Le pharmacien devra donc être en mesure d'orienter le patient vers son médecin généraliste, qui l'enverra éventuellement vers un autre spécialiste (neurologue, pneumologue, psychiatre,...) pour une prise en charge spécifique.

S'il doit être capable de proposer au patient les différentes thérapeutiques vues dans la partie précédente, il ne doit pas oublier les risques liés aux traitements qu'il est susceptible de délivrer ou conseiller à l'officine, y compris la phytothérapie qui peut pourtant sembler, pour certains patients, d'une totale inocuité. En effet si les techniques d'analyses actuelles ont permis de confirmer l'efficacité de certaines plantes via l'identification et l'étude de principes actifs, il résulte bien de cette efficacité que les plantes ne sont pas sans danger. Si l'on prend le cas de la valériane (*Valeriana officinalis*), qui est contenue dans de nombreuses spécialités en France, des cas d'hépatites chroniques ont par exemple été rapportés, (85) (86). Un autre risque nettement mieux connu des pharmaciens est celui de l'utilisation du millepertuis (*Hypericum perforatum*) comme anti-dépresseur. Il présente de nombreuses interactions et contre-indications, notamment avec des principes actifs à marge thérapeutique étroite, (87). Concernant la femme enceinte, compte tenu du manque d'études, de recul, et des faibles bénéfices apportés par la phytothérapie, il est préférable de ne pas la conseiller. Les drogues végétales ou extraits de drogues végétales contiennent en effet de nombreux principes actifs pour lesquels les études manquent et qui sont donc potentiellement dangereux pour le fœtus, (88) (89). De plus, certaines spécialités bénéficient d'une autorisation de mise sur le marché car leur inocuité est reconnue par l'usage traditionnel qu'il en est fait. Cependant, l'usage traditionnel ne permet pas de s'assurer de l'absence d'interactions avec des thérapeutiques parfois sur le marché depuis quelques années seulement. L'utilisation de phytothérapie ne doit donc pas se faire sans l'avis du médecin lorsqu'un traitement chronique est prescrit, et surtout lorsqu'il est à marge thérapeutique étroite (Anti vitamine K, certains anti-convulsivants, lithium,...), (90). En outre les patients ne devront jamais dépasser les posologies recommandées. Le fait que la phytothérapie soit à prescription médicale facultative fait du pharmacien le principal rempart face à tous ces risques.

On peut établir une liste des quelques règles à respecter lorsque le pharmacien dispense de la phytothérapie :

- se renseigner s'il y a présence d'une pathologie chronique et du traitement suivi : attention aux risques d'interactions, surtout avec les médicaments à marge thérapeutique étroite.
- le patient doit prévenir son médecin de la prise d'un traitement de phytothérapie.
- attention aux problèmes d'observance chez les patients ayant recours à des thérapeutiques alternatives et complémentaires : ils ne doivent pas substituer un traitement chronique sans avis médical.

- orienter les patients vers une consultation médicale si les symptômes persistent.
- respecter les posologies recommandées. Rappeler aux patients de signaler tout effet indésirable survenant pendant le traitement.
- éviter chez la femme enceinte.
- lui rappeler que ce qui est naturel n'est pas forcément inoffensif.
- dans le cadre de la prise en charge de l'insomnie, rappeler les règles d'hygiène du sommeil et remettre une fiche, Annexe 1. Remettre éventuellement un agenda du sommeil qui servira de base pour le médecin et permettra de mettre en évidence des mauvaises habitudes, Annexe 2.
- si l'insomnie dure depuis plus d'un mois, il est préférable d'orienter vers une consultation médicale.

Après avoir vu quelles étaient les différentes formes que prenait la phytothérapie à l'officine, sa place par rapport aux autres thérapeutiques dans la prise en charge de l'insomnie, et le rôle du pharmacien dans sa bonne utilisation, nous allons étudier plus en détails les différentes drogues utilisées. Qu'ils s'agissent de drogues avec des propriétés sédatives, anxiolytiques ou toutes autres propriétés pouvant participer à la prise en charge des troubles du sommeil, nous ferons un tour d'horizon des connaissances actuelles.

IV. Description, propriétés, mais aussi toxicité des plantes utilisées dans le traitement de l'insomnie

Dans la partie précédente, nous avons déjà mentionné certaines spécialités contenant des plantes utilisées dans la prise en charge de l'insomnie. Ici, nous étudierons ces plantes en détails, sans oublier que d'autres plantes possédant des propriétés intéressantes peuvent participer à cette prise en charge. Nous nous attacherons à confirmer les propriétés que l'usage attribue à ces plantes en citant de nombreuses études scientifiques. Seules les propriétés présentant un intérêt dans la prise en charge de l'insomnie seront étudiées. Nous étudierons ainsi dans ce chapitre des plantes présentant des propriétés hypnotiques, sédatives et/ou anxiolytiques, qui ont un intérêt direct dans la prise en charge, puis nous étudierons dans le chapitre suivant (chapitre V) des plantes présentant d'autres propriétés intéressantes, telles que des propriétés « adaptogènes », psychostimulantes et anti-dépressives.

A. Valériane

1) Classification et description

La valériane officinale (*Valeriana officinalis* L.), herbe-aux-chats, herbe de la Saint-Georges, herbe de Notre-Dame, herbe aux loups, ou encore guérit-tout, est une plante herbacée de la famille des *Caprifoliaceae* (classification APG III), anciennement classée parmi les *Valerianaceae* (classification de Cronquist). Sa tige, creuse, cannelée et pubescente à certains endroits, peut mesurer jusqu'à 1,5 mètre. Ses feuilles sont opposées, imparipennées, aux folioles oblongues et pointues, au contour dentelé ou entier. Elles sont plus petites vers le haut. Ses fleurs, blanches et roses, sont réunies en cymes ombelliformes. Le fruit est un akène ovale surmonté d'une aigrette plumeuse. La partie souterraine se présente sous forme de racines, rhizomes et stolons.

(91) (92) (93)

2) Partie utilisée, principes actifs et propriétés



Figure 9: *Valeriana officinalis* L. (partie souterraine coupée)

La drogue utilisée correspond aux parties souterraines (racines, stolons et rhizomes). Elle est récoltée en automne après au moins une année de vie (période idéale pour obtenir de bonnes teneurs en huiles essentielles et en autres composés actifs). La drogue doit ensuite être lavée puis séchée à faible température, (91).

Parmi les principes actifs qu'elle contient, elle est notamment riche en sesquiterpènes et iridoïdes :

- des sesquiterpènes tels que l'acide valérénique et ses dérivés (acide acetoxyvalérénique et acide hydroxyvalérénique), Figure 10. Ces sesquiterpènes sont plus précisément des acides carboxyliques cyclopentanniques. Des études ont mis en évidence une interaction entre l'acide valérénique et différents récepteurs tels que les récepteurs GABA-A (en agissant sur un site distinct de celui des benzodiazépines, modulant ainsi le récepteur), (94) (95) (96) ou encore les récepteurs 5-HT_{5A} (dont il est agoniste partiel), (91) (96) (97). Ces mécanismes d'action expliquent respectivement les effets sédatifs et anxiolytiques via les récepteurs GABA-A et les effets sur le cycle veille-sommeil, cycle dans lequel des récepteurs sérotoninergiques sont impliqués, (96). L'acide valérénique présente aussi une

interaction avec certains récepteurs du glutamate, un neuromédiateur excitateur du système nerveux central, (91) (98).

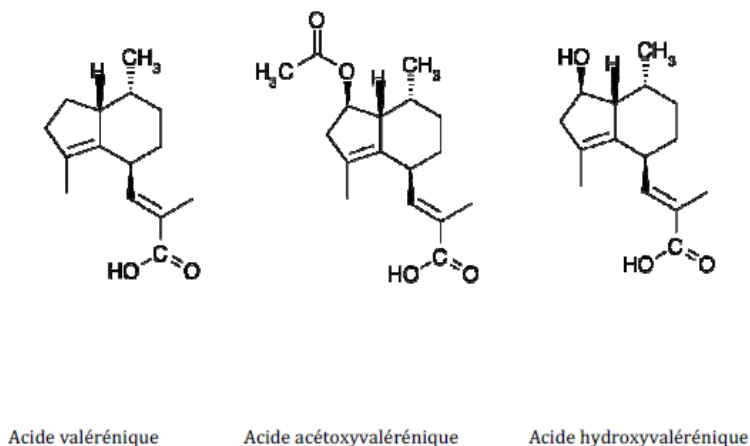


Figure 10: Formules topologiques de l'acide valérénique et de ses dérivés, (92)

- des iridoïdes (monoterpènes) tels que les valépotriates. Les valépotriates sont dérivés d'un noyau iridane, époxydé sur les carbonnes 8 et 10 et présentant trois groupements ester, d'où leur nom : « val » pour valériane, « épo » pour époxydé, « tri » pour triester. La présence de deux doubles liaisons les rend instables. On retrouve majoritairement deux valépotriates, le valtrate et l'isovaltrate, mais il en existe de nombreux autres, [Figure 11](#), (96). Des études concernant l'interaction entre des extraits de valériane de différentes polarités et les récepteurs de l'adénosine ont mis en évidence que les extraits polaires contenaient plutôt des agonistes des récepteurs A1 (entraînant une sédation) alors que les extraits apolaires contenaient plutôt des antagonistes ou des agonistes inverse (entraînant une stimulation). L'activité « antagoniste » des extraits apolaires est notamment due à un valépotriate, l'isovaltrate, composé lipophile, qui présente une forte activité agoniste inverse des récepteurs à l'adénosine A1, (99). Sa polarité fait qu'il n'est pas extrait lors de la préparation d'infusions, (96) (91).

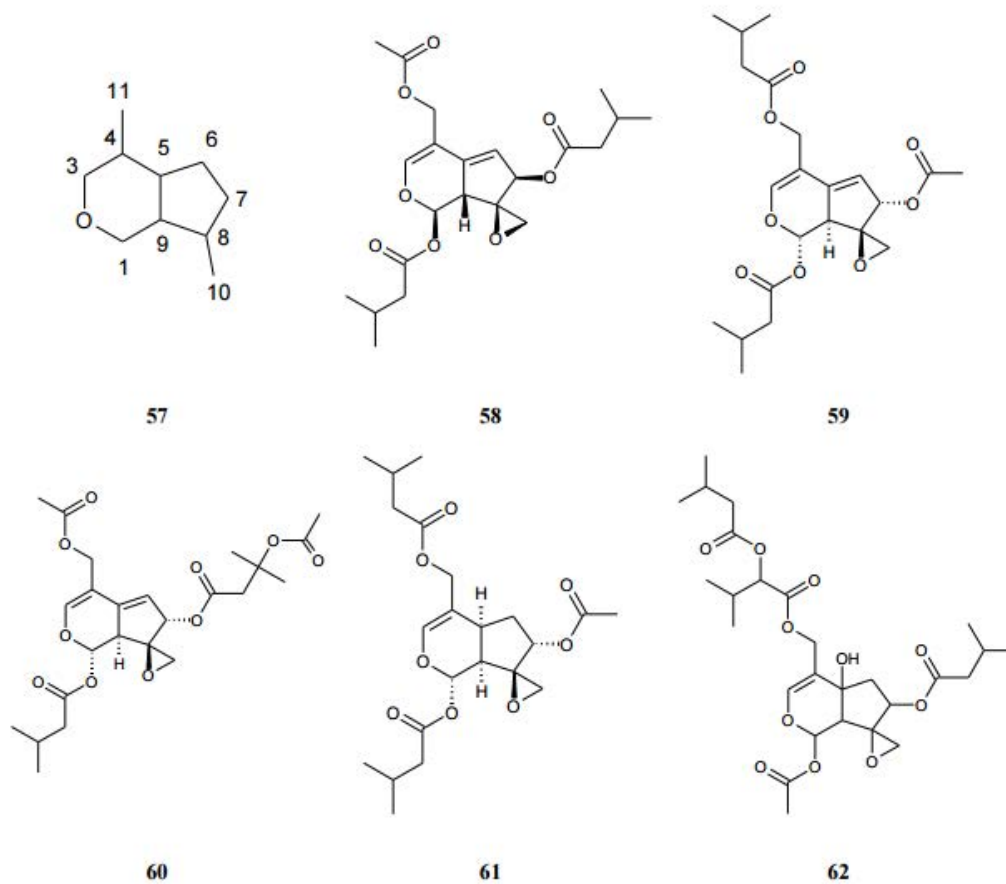


Figure 11: Formules topologiques du valtrate (58), isovaltrate (59), acétovaltrate (60), dihydrovaltrate (61), isovaléroxy-hydroxydihydrovaltrate (62), (96)

La drogue contient également du bornéol, un alcool monoterpénique, qui a une action modulatrice sur les récepteurs GABA-A. Il potentialise ainsi l'action du GABA en se fixant sur un site distinct de celui des benzodiazépines, (96) (100).

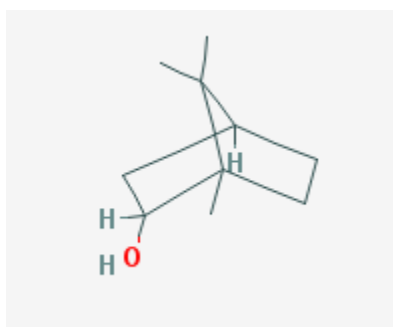
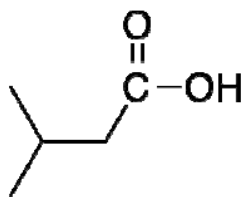


Figure 12: Formule topologique du bornéol, (101)

L'huile essentielle de valériane contient de l'eugénol (un composé aromatique de la famille des phénylpropènes) et du pinène (un monoterpène) qui potentialisent l'action du GABA sur les récepteurs GABA-A (étude menée sur un récepteur exprimé chez un amphibien du genre *Xenopus*), (96) (102).

Ces différents principes actifs et leur mode d'action confirment les propriétés pour lesquelles la valériane est utilisée depuis longtemps, et ce bien avant même l'avènement des techniques d'extraction et d'identification des principes actifs.

N.B. : Concernant l'odeur très caractéristique de la drogue séchée, elle est due à un produit de dégradation, l'acide isovalérique, (91) (96).



Acide Isovalérique

Figure 13: Formule topologique de l'acide isovalérique, (91).

3) Effets indésirables, toxicité, interactions et contre-indications

Quelques rares effets indésirables ont été rapportés, tels que des troubles digestifs, des palpitations ou encore de la nervosité, (91). Concernant la toxicité des extraits, elle est principalement due aux valépotriates vus précédemment. La présence d'un groupement époxy, instable, les rend alkylants. Heureusement, leur instabilité limite leur présence dans les extraits, (91) (96). Certaines études ont révélé une inhibition, par des extraits de valériane, du métabolisme médié par le CYP3A4. Cette inhibition serait due à une diminution de l'expression de ce dernier provoquée par des extraits de valériane, pouvant ainsi conduire à des interactions avec des principes actifs métabolisés par ce cytochrome, (103) (104). Comme avec tout traitement phytothérapeutique, il est donc important de tenir compte des interactions potentielles, notamment avec les médicaments à marge thérapeutique étroite. De même, la prudence est de mise chez la femme enceinte et allaitante, et ce même si certaines études n'ont pas révélé d'effets tératogènes, (105).

Substances à surveiller : valépotriates, acides valériniques, (106).

4) Spécialités disponibles à l'officine

A l'officine, on trouve la racine de valériane sous différentes formes :

Forme	Nom commercial	Drogues entrant dans la composition
En vrac: drogue coupée	Ex: laboratoires IPHYM	Valériane, racine
Tisanes prêtes à l'emploi: drogue broyée	MEDIFLOR N°14 (retiré)	Valériane, racine Passiflore, partie aérienne Aubépine, sommité fleurie Mélisse, feuille Tilleul, inflorescence Bigaradier, feuille
Gélules de poudre de drogue totale	Arkogélules Valériane®	Valériane, racine
Gélules d'extraits secs de racine de valériane	Elusanes Valériane®	Valériane, racine
	Phytostandard® Valériane	Valériane, racine
Comprimés d'extraits secs hydroalcooliques de racine de valériane	Euphytose®	Valériane, racine Passiflore, partie aérienne Aubépine, sommité fleurie Ballote, sommité fleurie
	Tranquital®	Valériane, racine Aubépine, sommité fleurie
	Spasmine®	Valériane, racine Aubépine, sommité fleurie
	Dormicalm®	Valériane, racine Mélisse, feuille Passiflore, partie aérienne
Solution buvable en gouttes : teinture de racine de valériane	Biocard®	Aubépine (extrait hydroalcoolique fluide de sommités fleuries et de fruits) Passiflore (teinture de parties aériennes) Valériane (teinture de racines) Avoine (extrait hydroalcoolique fluide de parties aériennes fleuries) Mélisse (extrait hydroalcoolique fluide de parties aériennes fleuries) Agripaume (teinture de parties aériennes)

La valériane est ainsi souvent associée à la passiflore, à l'aubépine, ou encore à la mélisse.

B. Passiflore (fleur de la passion)

1) Classification et description

La passiflore (*Passiflora incarnata* L.), fleur de la passion, ou encore liane officinale, est une plante grimpante de la famille des *Passifloraceae* (classification APG III et classification de Cronquist). Sa tige, pouvant mesurer une dizaine de mètres, est creuse, fine et ligneuse. Ses feuilles, se fixant par des vrilles, sont composées de trois lobes longs et dentés. Ses grandes fleurs solitaires, composées de cinq pétales et cinq sépales, sont surmontées d'une couronne de filaments pourpres ou roses. Elle possède cinq grandes étamines à anthères orangées, et un gynécée dont les trois grands styles sont unis à la base. Le fruit est une baie oblongue à chair jaune, (92) (93) (107).

2) Partie utilisée, principes actifs et propriétés



Figure 14: *Passiflora incarnata* L. (Partie aérienne coupée)

La drogue utilisée correspond aux parties aériennes (tiges, feuilles, fleurs et parfois fruits), (108). Elles sont récoltées en fin d'été, (92).

Parmi les composés chimiques potentiellement actifs qu'elle contient, on retrouve :

- des hétérosides dérivés de l'apigénine (un flavonoïde), tels que vitexine et isovitexine, ou d'autres dérivés de la lutéoline, tels qu'orientine et isoorientine. Des extraits comportant ces hétérosides (isoorientine, orientine, vitexine et isovitexine) exercent, à une dose de 375 mg/kg, une activité anxiolytique comparable à celle du diazépam (à une dose de 1,5 mg/kg). Cette activité anxiolytique étant d'ailleurs antagonisée par le flumazénil, et donc au moins en partie médiée par le système gabaergique, (109) (110) (111).
- la chrysine, qui possède également des propriétés anxiolytiques, agit sur les récepteurs aux benzodiazépines. Elle est un agoniste partiel de ce récepteur, (112).
- des alcaloïdes possédant un noyau β -carboline tels que l'harmine, l'harmane, l'harmol ou l'harmalol. Ce sont des alcaloïdes indoliques appartenant au groupe des harmanes, (110) (111). L'harmine a notamment des propriétés hallucinogènes et agit sur les récepteurs GABA-A, (113).
- du maltol et de l'éthyl maltol, (110) (111) (114).

Les propriétés sédatives d'extraits aqueux et hydroalcooliques de *Passiflora incarnata*, contenant entre autres des hétérosides et alcaloïdes cités ci-dessus, ont été confirmées par l'étude du professeur Soulimani R. et al., (110). L'extrait hydroalcoolique possède également des propriétés anti-convulsivantes, notamment médiées par les récepteurs aux benzodiazépines, (115).

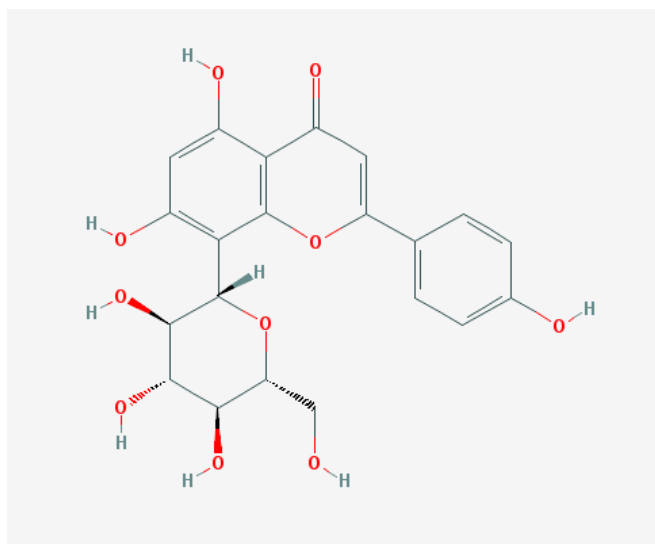


Figure 15: Formule topologique de la vitexine, (116).

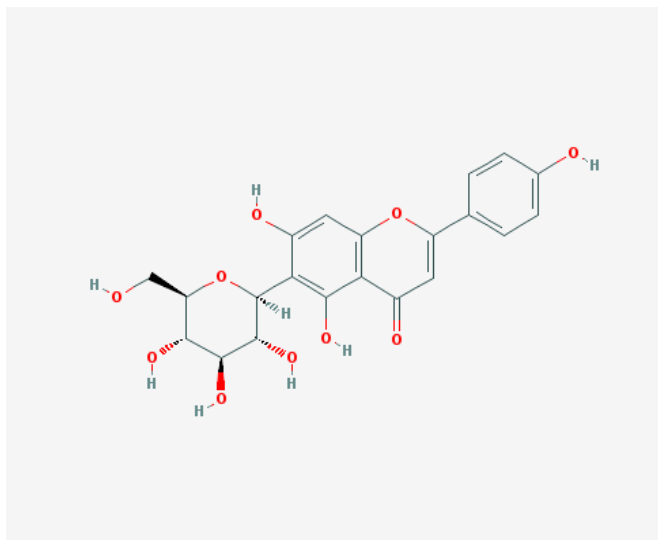


Figure 16: Formule topologique de l'isovitexine,(117).

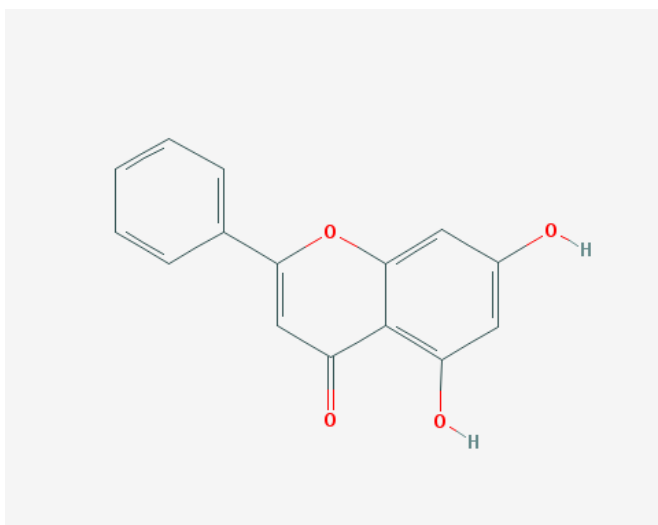


Figure 17: Formule topologique de la chrysine,(118).

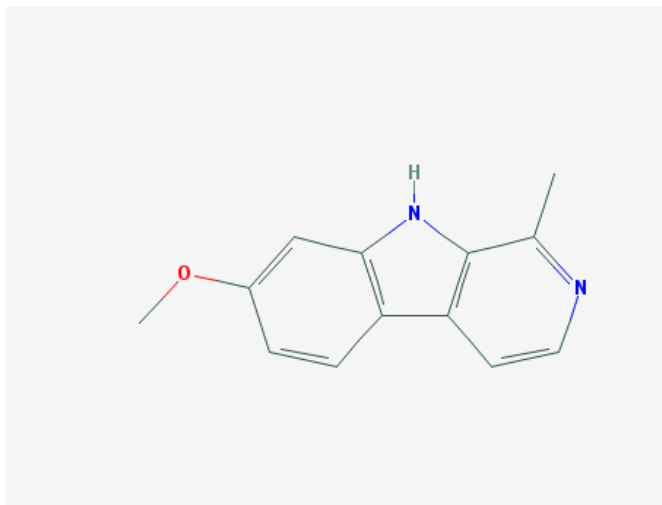


Figure 18: Formule topologique de l'harmine, avec son noyau β -carboline, (119).

3) Effets indésirables, toxicité, interactions et contre-indications

La passiflore peut provoquer vertiges, confusion et ataxie chez certaines personnes. Des troubles de la conscience ont aussi été constatés chez des patients traités par Relaxir®, une spécialité commercialisée en Norvège et produite, entre autres, à partir de fruits de passiflore, (120) (114). Quelques effets indésirables rares ont été rapportés, tel qu'un cas d'allongement de l'intervalle Q-T, à doses thérapeutiques, chez une femme âgée de 34 ans. Cette dernière souffrait également de nausées, vomissements, somnolence et tachycardie ventriculaire, (121) (114). Un cas de vascularite a également été décrit, (122) (114). Concernant les potentielles interactions médicamenteuses, les propriétés sédatives de la passiflore doivent être prises en compte lors de l'utilisation simultanée de médicaments possédant ces mêmes propriétés. Un cas de tremblements des mains, de vertiges et de fatigue musculaire a par exemple été rapporté chez un patient traité par lorazepam et prenant un médicament contenant de la valériane et de la passiflore, (123). Une étude chez le rat a par ailleurs mis en évidence une interaction entre une amphétamine et la passiflore, réduisant l'hyperactivité induite par cette première. De même une autre étude a révélé la potentialisation qu'il existe entre phénobarbital et passiflore, (114). Faute d'études chez la femme enceinte, la prudence est également de mise en cours de grossesse ou en période d'allaitement. D'autant plus que chez le rat, une étude consistant à évaluer les conséquences de l'administration de passiflore au cours de la gestation a révélé la présence de troubles du comportement sexuel chez la descendance mâle, (124).

4) Spécialités disponibles à l'officine

A l'officine, on trouve les parties aériennes de passiflore sous différentes formes :

Forme	Nom commercial	Drogues entrant dans la composition
En vrac: drogue séchée coupée	Ex: laboratoires IPHYM	Passiflore, parties aériennes
Tisanes prêtes à l'emploi: drogue broyée	Tisane Provençale N°4 (retiré)	Tilleul, inflorescence Verveine, feuilles Aubépine, sommités fleuries Passiflore, partie aérienne Menthe poivrée, feuille
	MEDIFLOR N°14 (retiré)	Valériane, racine Passiflore, partie aérienne Aubépine, sommité fleurie Mélisse, feuille Tilleul, inflorescence Bigaradier, feuille
	SANTANE N°9 (IPHYM)	Aubépine, sommité fleurie Tilleul, inflorescence Passiflore, partie aérienne Mélisse, feuille Houblon, cônes femelles
Gélules de poudre de drogue totale	Arkogélules Passiflore®	Passiflore, partie aérienne
Gélules d'extraits secs de parties aériennes de passiflore	Elusanes Passiflore®	Passiflore, partie aérienne
	Phytostandard® passiflore	Passiflore, partie aérienne
Comprimés d'extraits secs de parties aériennes de passiflore	Euphytose®	Valériane, racine Passiflore, partie aérienne Aubépine, sommité fleurie Ballote, sommité fleurie
	Dormicalm®	Valériane, racine Mélisse, feuille Passiflore, partie aérienne
	Anxemil®	Passiflore, partie aérienne
	Phytostandard® Aubépine et Passiflore	Passiflore, partie aérienne Aubépine, sommité fleurie

	Arkorelax® Sommeil	Valériane, racine Passiflore, partie aérienne Houblon, cônes femelles Mélisse, feuille Eschscholtzia, partie aérienne
Solution buvable en gouttes : teinture de parties aériennes de passiflore	Biocard®	Aubépine (extrait hydroalcoolique fluide de sommités fleuries et de fruits) Passiflore (teinture de parties aériennes) Valériane (teinture de racines) Avoine (extrait hydroalcoolique fluide de parties aériennes fleuries) Mélisse (extrait hydroalcoolique fluide de parties aériennes fleuries) Agripaume (teinture de parties aériennes)
Solution buvable: extrait fluide de passiflore	Passiflorine®	Passiflore (extrait fluide) Aubépine (teinture)

La passiflore est ainsi souvent associée à la valériane, à l’aubépine, ou encore à la mélisse.

C. Houblon

1) Classification et description

Le houblon (*Humulus lupulus L.*), vigne du Nord, couleuvrée septentrionale, bois du diable ou encore salsepareille nationale, est une plante grimpante et vivace de la famille des *Cannabaceae* (classification APG III et classification de Cronquist). Sa tige, volubile et rugueuse, grimpe dans le sens des aiguilles d’une montre (parfois jusqu’à 12 mètres). Les feuilles, dentées, sont divisées en 3 ou 5 lobes. Le houblon est une plante dioïque, dont les fleurs mâles sont insignifiantes et les fleurs femelles, par recouvrement des bractées, forment des cônes. Le fruit est un akène, (92) (93).

2) Partie utilisée, principes actifs et propriétés

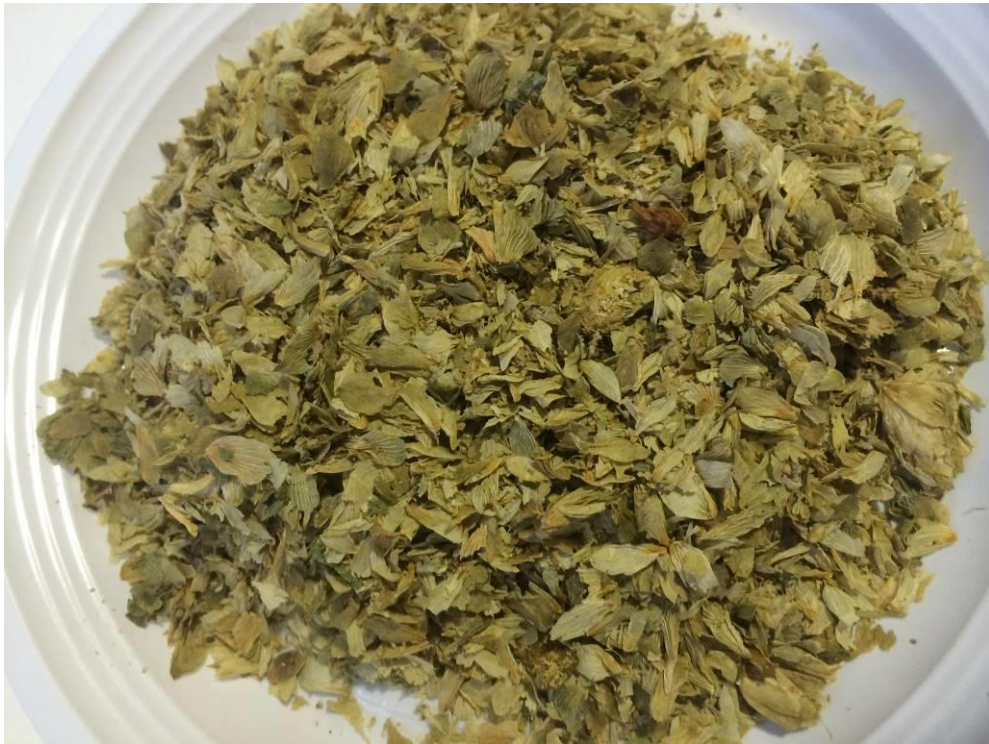
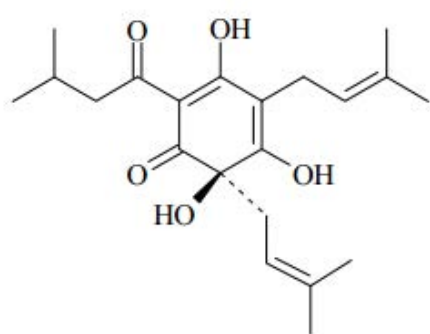


Figure 19: Humulus lupulus L. (cônes coupés)

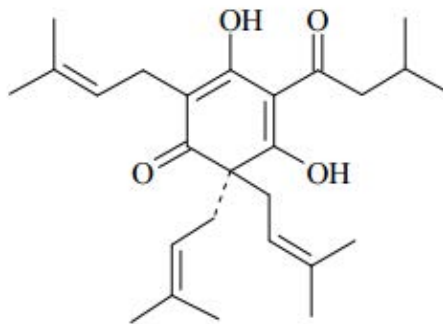
La drogue utilisée correspond aux cônes séchés (inflorescences femelles), (92) (56).

Parmi les composés chimiques potentiellement actifs qu'elle contient, on retrouve :

- des acides, contenus dans une résine, responsables de l'amertume du houblon. On distingue les acides α et les acides β , tous deux dérivés du phloroglucinol (respectivement des dérivés di et tri-prénylés). Parmi ces derniers, on retrouve notamment l'humulone (un acide α), et la lupulone (un acide β). Il a été mis en évidence qu'un produit de dégradation de ces deux derniers, le 2-méthyl-3-butène-2-ol, possède des propriétés sédatives chez la souris. Cette activité semble médiée par le système gabaergique. Humulone et lupulone présenteraient eux aussi cette propriété, (56) (125) (126) (127).
- La drogue contient également des huiles essentielles, notamment riches en myrcène, α -humulène ou encore β -caryophyllène, (127). Le myrcène possède des propriétés sédatives et augmente notamment la durée de sommeil chez la souris. De plus, il potentialise l'action du pentobarbital, (128).



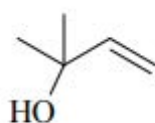
humulone



lupulone

Figure 20: Formule topologique de l'humulone, (127)

Figure 21: Formule topologique de la lupulone, (127)



2-méthyl-but-3-én-2-ol

Figure 22: Formule topologique du 2-methyl-3-buten-2-ol, (127)

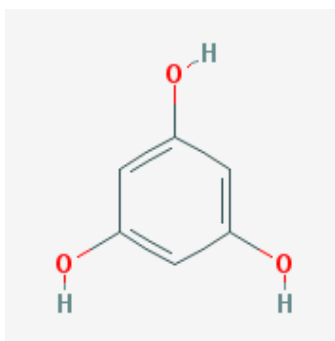


Figure 23: Formule topologique du phloroglucinol, (129)

3) Effets indésirables, toxicité, interactions et contre-indications

La drogue fraîche peut dans de rares cas provoquer une réaction allergique et/ou des réactions cutanées à son contact. Ces réactions ne sont pas présentes avec la drogue séchée. La drogue est également susceptible de provoquer des troubles nerveux tels que maux de tête et vertiges, (93) (114) (127). Concernant les interactions médicamenteuses, certaines ont été décrites au cours d'études chez l'animal. C'est le cas de l'association avec le diazépam (VALIUM®) au cours de laquelle le houblon modifierait l'interaction de cette benzodiazépine avec son récepteur, (114). De plus, les propriétés sédatives du houblon doivent être prises en compte lors de l'utilisation simultanée de médicaments possédant ces mêmes propriétés. La prudence sera également de mise, comme toujours, lorsque le patient suit un traitement à marge thérapeutique étroite. Concernant les contre-indications, il sera préférable d'éviter la prise de houblon en cas d'antécédents personnels ou familiaux de cancers hormono-dépendants. Il est en effet connu pour contenir différents phytoestrogènes, (114) (125). Et de même, chez la femme enceinte ou allaitante, principalement faute d'étude et de recul sur son utilisation en cours de grossesse, (93).

4) Spécialités disponibles à l'officine

A l'officine, on trouve les cônes de houblon sous différentes formes :

Forme	Nom commercial	Drogues entrant dans la composition
En vrac: drogue séchée	Ex: laboratoires IPHYM	Houblon, cônes femelles
Tisanes prêtes à l'emploi: drogue broyée	SANTANE N°9 (IPHYM)	Aubépine, sommité fleurie Tilleul, inflorescence Passiflore, partie aérienne Mélisse, feuille Houblon, cônes femelles
Gélules de poudre de drogue totale	Arkogélules Houblon®	Houblon, cônes femelles
Gélules d'extraits secs hydroalcooliques de cônes femelles	Elusanes Houblon®	Houblon, cônes femelles
Comprimés d'extraits secs hydroalcooliques de cônes femelles	Arkorelax® Sommeil	Valériane, racine Passiflore, partie aérienne Houblon, cônes femelles Mélisse, feuille Eschscholtzia, partie aérienne
	Optinuit® Nutreov	Passiflore, partie aérienne Houblon, cônes femelles Eschscholtzia, partie aérienne

On retrouve donc le houblon associé à différentes drogues végétales. Certaines études se sont penchées plus particulièrement sur l'efficacité de l'association houblon/valériane, fournissant ainsi une littérature plus riche que pour les autres associations. Il en ressort que cette association permet une réduction du temps d'endormissement par rapport au placebo, ainsi qu'une réduction par rapport à l'utilisation de ces drogues seules, (91).

D. Eschscholtzia

1) Classification et description

Le pavot de californie (*Eschscholtzia californica* cham.) est une plante annuelle herbacée de la famille des *Papaveraceae* (classification APG III). La tige, glabre et molle, peut mesurer jusqu'à 60 cm de haut. Elle porte des feuilles glauques, profondément découpées en fines lanières. Ses fleurs, typiques des *Papavareceae*, présentent 4 pétales jaunes vifs (mais la gamme de couleur peut varier selon les variétés). Son fruit est une capsule de 10 cm de long, en forme de silique. Il possède un latex incolore qui s'écoule en cas de blessure, (130) (92).

2) Partie utilisée, principes actifs et propriétés



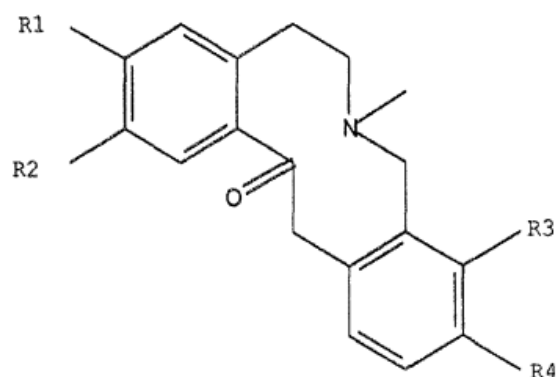
Figure 24: *Eschscholtzia californica* C. (parties aériennes coupées)

La drogue utilisée correspond aux parties aériennes. La récolte a lieu de juillet à septembre. Elles sont ensuite séchées puis fragmentées, (92).

Parmi les composés chimiques potentiellement actifs qu'elle contient, on retrouve :

- des alcaloïdes du groupe de la protopine : protopine, cryptopine et allocryptine, [Figure 25](#). Ces trois alcaloïdes interagissent avec le récepteur GABA-A présent dans le cerveau de rats. Ils potentialiseraient ainsi l'action du GABA sur ce dernier, justifiant les propriétés anxiolytiques et sédatives du pavot de californie, (130) (131) (132).
- des alcaloïdes du groupe de l'aporphine : la glaucine qui posséderait des propriétés narcotiques, (130).
- des alcaloïdes du groupe des benzophénanthridines : la chélidonine qui posséderait également des propriétés narcotiques, (130).
- des alcaloïdes du groupe de la benzyltétrahydroisoquinoline : la réticuline qui, au cours des études menées par Milan Fedurco et al., 2015 (131), a révélé une interaction avec plusieurs des isoformes du récepteur GABA-A parmi celle testées.

Les études menées sur certains alcaloïdes du pavot de californie confortent donc l'usage ancestral qu'il en est fait. D'autres études, menées à partir d'extraits hydroalcooliques chez des souris, ont mises en évidence que l'extrait présente bien des propriétés anxiolytiques et sédatives, (130) (133).



radicaux alcaloïdes	R1	R2	R3	R4
Protopine	O - CH ₂ - O		O - CH ₂ - O	
Cryptopine	OMe	OMe	O - CH ₂ - O	
α et β Allocryptine	O - CH ₂ - O		OMe	OMe

Figure 25: Formules topologiques des alcaloïdes du groupe de la protopine, (130).

3) Effets indésirables, toxicité, interactions et contre-indications

Le pavot de californie ne semble pas présenter d'effets secondaires s'il est utilisé aux doses thérapeutiques recommandées, (92). Quelques rares effets paradoxaux ont été rapportés (insomnie avec hyperactivité et fatigue), (134). Concernant sa toxicité, les parties souterraines possèdent un alcaloïde, la sanguinarine, suspecté d'entraîner une cécité en provoquant un glaucome. Cependant les parties aériennes en sont dépourvues, (130). Concernant les interactions, les propriétés sédatives du pavot de californie doivent être prises en compte lors de l'utilisation simultanée de médicaments possédant ces mêmes propriétés. La prudence sera également de mise, comme toujours, lorsque le patient suit un traitement à marge thérapeutique étroite. Il sera préférable de l'éviter chez la femme enceinte ou allaitante du fait de l'absence d'études et du manque de recul.

Substances à surveiller : alcaloïdes isoquinoléïques (dont californidine), (106).

4) Spécialités disponibles à l'officine

A l'officine, on trouve les parties aériennes de pavot de Californie sous différentes formes :

Forme	Nom commercial	Drogues entrant dans la composition
En vrac: drogue séchée coupée	Ex: laboratoires IPHYM	Eschscholtzia, partie aérienne
Gélules de poudre de drogue totale	Arkogélules Eschscholtzia ®	Eschscholtzia, partie aérienne
Gélules d'extraits secs aqueux de partie aérienne d'Eschscholtzia	Elusanes Eschscholtzia®	Eschscholtzia, partie aérienne
Comprimés d'extraits secs de partie aérienne d'Eschscholtzia	Phytostandard® d'eschscholtzia – valériane	Eschscholtzia, partie aérienne Valériane, racine
	Arkorelax® Sommeil	Valériane, racine Passiflore, partie aérienne Houblon, cônes femelles Mélisse, feuille Eschscholtzia, partie aérienne
	Sympathyl®	Aubépine, sommité fleurie Eschscholtzia, partie aérienne
Solution buvable en gouttes : extrait fluide d'Eschscholtzia stabilisé dans de la glycérine d'origine végétale	Phytostandard® d'Eschscholtzia	Eschscholtzia, partie aérienne

E. Mélisse

1) Classification et description

La mélisse officinale (*Melissa officinalis* L.), mélisse citronnelle, céline, citronnade, piment des abeilles, pincirade, ou encore thé de France, est une plante herbacée de la famille des *Lamiaceae* (classification APG III et de Cronquist). Sa tige, carrée, dressée et ramifiée, peut mesurer jusqu'à 70 cm. Ses feuilles, ovales et fortement crénelées, sont réparties de manière opposées/décussées le long de la tige. La face inférieure présente des nervures très saillantes. Les fleurs, blanches ou rosées, sont réunies à l'aisselle des feuilles sous forme de verticilles. Le fruit, petit et brun, est un tétrakène, (92) (93) (96) (127).

2) Partie utilisée, principes actifs et propriétés



Figure 26: *Melissa officinalis* L. (feuilles coupées)

La drogue utilisée correspond aux feuilles. La récolte se fait généralement après la deuxième année de culture pour obtenir un meilleur rendement. Les feuilles sont prélevées avant la floraison, fin juin/début juillet. Une seconde récolte peut-être effectuée fin août/début septembre. La drogue est ensuite immédiatement séchée, (96).

Parmi les composés chimiques potentiellement actifs qu'elle contient, on retrouve :

- l'acide rosmarinique (un acide hydroxycinnamique), l'acide ursolique et l'acide oléanolique (des triterpènes): ces trois molécules inhibent la GABA-transaminase, ralentissant ainsi la dégradation du GABA, (114) (135) (136).
- le pinène (un monoterpène), l'eugénol (un composé aromatique de la famille des phénylpropènes), le citronellol (un alcool monoterpénique acyclique) et le citronellal (un aldéhyde monoterpénique) : ces quatre molécules, présentent dans l'huile essentielle de mélisse, agissent en potentialisant l'action du GABA sur le récepteur GABA-A (étude menée sur un récepteur exprimé chez un amphibien du genre *Xenopus*), (96) (102).
- son huile essentielle contient également du citral, un aldéhyde monoterpénique aux propriétés sédatives et qui augmente notamment la durée de sommeil chez la souris, (128).

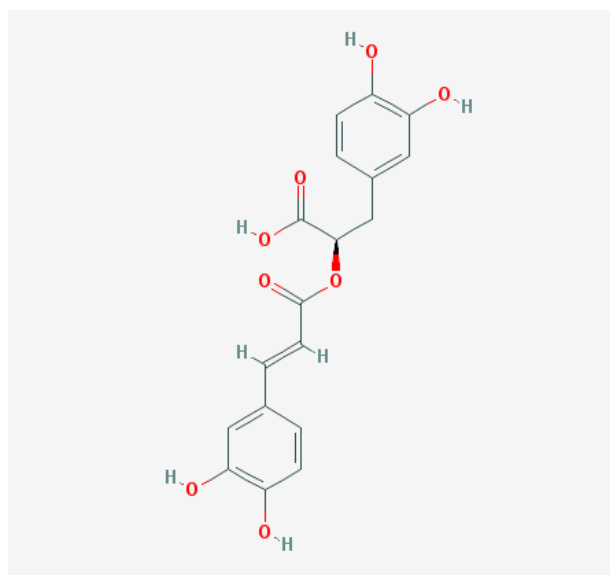


Figure 27: Formule topologique de l'acide rosmarinique, (137)

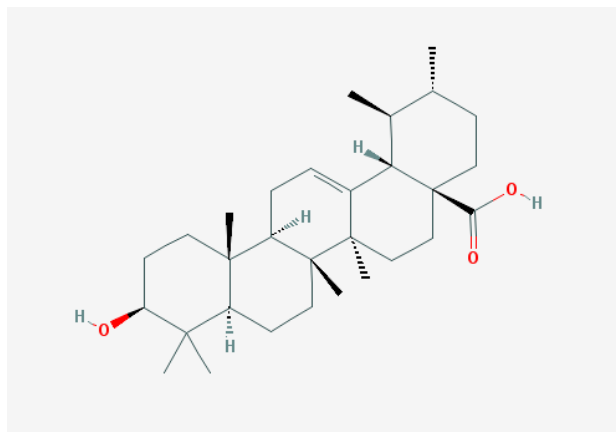


Figure 28: Formule topologique de l'acide ursolique, (138)

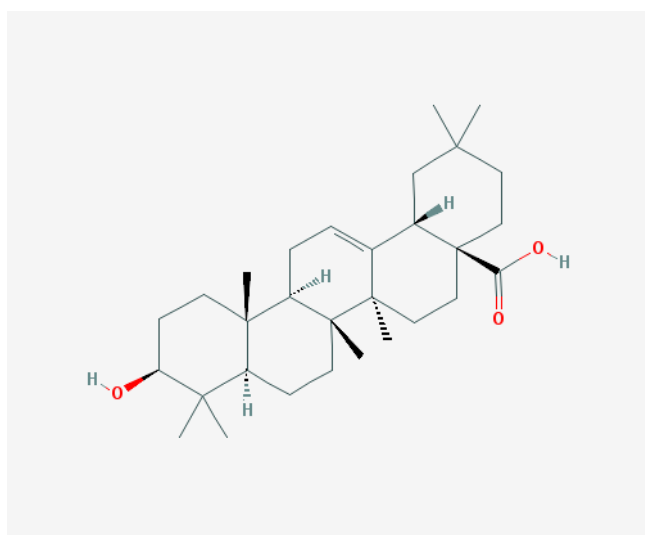


Figure 29: Formule topologique de l'acide oléanolique, (139)

En plus des données pharmacologiques concernant les principes actifs précédents, de nombreuses études ont confirmées les propriétés sédatives, hypnotiques ou anxiolytiques d'extraits hydroalcooliques de mélisse. C'est le cas de l'étude menée par Soulimani R. et al., 1991, (140).

3) Effets indésirables, toxicité, interactions et contre-indications

Quelques rares effets indésirables ont été rapportés au cours d'une étude, tels que des vertiges, des difficultés respiratoires, de l'agitation, des nausées/vomissements et des douleurs abdominales. La fréquence de survenue de ces derniers n'était cependant pas significativement différente par rapport au groupe placebo, (141). Certaines molécules présentes dans la mélisse interagiraient avec la thyroestimuline (TSH) et/ou son récepteur, bloquant ainsi la liaison de la thyroestimuline avec ce dernier, (142). Elle présenterait également une activité antigonadotrope, (92). Il est donc recommandé de ne pas en faire un usage prolongé. Concernant les interactions, les propriétés sédatives de la mélisse doivent être prises en compte lors de l'utilisation de médicaments possédant ces mêmes propriétés. L'étude menée par Soulimani R. et al., 1991 (140) a par exemple mis en évidence sa capacité à potentialiser l'action du pentobarbital. La prudence sera également de mise, comme toujours, lorsque le patient suit un traitement à marge thérapeutique étroite. Il sera préférable de l'éviter chez la femme enceinte ou allaitante du fait de l'absence d'études et du manque de recul, (114).

Substances à surveiller : eucalyptol, méthyleugénol, (106).

4) Spécialités disponibles à l'officine

A l'officine, on trouve la mélisse sous différentes formes :

Forme	Nom commercial	Drogues entrant dans la composition
En vrac: drogue coupée	Ex: laboratoires IPHYM	Mélisse, feuille
Tisanes prêtes à l'emploi: drogue broyée	MEDIFLOR N°14 (retiré)	Valériane, racine Passiflore, partie aérienne Aubépine, sommité fleurie Mélisse, feuille Tilleul, inflorescence Bigaradier, feuille
	SANTANE N°9 (IPHYM)	Aubépine, sommité fleurie Tilleul, inflorescence Passiflore, partie aérienne Mélisse, feuille Houblon, cônes femelles
Gélules de poudre de drogue totale	Arkogélules Mélisse®	Mélisse, feuille

Gélules d'extraits secs de feuilles de mélisse	Phytostandard® Mélisse	Mélisse, feuille
	Seriane Sommeil®	Mélisse, feuille
Comprimés d'extraits secs de feuilles de mélisse	Omézélis®	Mélisse, feuille Aubépine, sommités fleuries
	Dormicalm®	Valériane, racine Mélisse, feuille Passiflore, partie aérienne
	Arkorelax® Sommeil	Valériane, racine Passiflore, partie aérienne Houblon, cônes femelles Mélisse, feuille Eschscholtzia, partie aérienne
Solution buvable en gouttes : extrait hydroalcoolique fluide de parties aériennes fleuries	Biocarde®	Aubépine (extrait hydroalcoolique fluide de sommités fleuries et de fruits) Passiflore (teinture de parties aériennes) Valériane (teinture de racines) Avoine (extrait hydroalcoolique fluide de parties aériennes fleuries) Mélisse (extrait hydroalcoolique fluide de parties aériennes fleuries) Agripaume (teinture de parties aériennes)
Solution buvable en gouttes : extrait de parties aériennes de mélisse, stabilisé dans la glycérine d'origine végétale	Phytostandard® de mélisse	Mélisse, parties aériennes
Stick d'extrait sec de feuilles de mélisse à diluer dans l'eau	Elusanes fluide sommeil®	Mélisse, feuille Tilleul, inflorescence Verveine, feuille

F. Aubépine

1) Classification et description

L'aubépine épineuse (*Crataegus laevigata* P.), aubépine lisse, aubépine à deux styles, épine blanche, noble épine, ou encore bois de mai, est un arbuste de la famille des *Rosaceae* (classification APG III et de Cronquist). L'arbuste est épineux, au port buissonnant, et mesure 3 à 4 mètres de haut. Ses feuilles, d'un vert foncé luisant, sont légèrement dentées et profondément découpées en 3 à 5 lobes. Ses rameaux sont épineux. Ses fleurs, blanches ou roses, sont regroupées en corymbe et dégagent une odeur désagréable. Les fruits sont des petites drupes rouges ovoïdes, les « cenelles », (92) (143) (144).

2) Partie utilisée, principes actifs et propriétés



Figure 30: *Crataegus laevigata* (*oxyacantha*) (sommités fleuries)

La drogue utilisée correspond aux sommités fleuries. Les baies sont aussi parfois utilisées. Les fleurs s'abîmant vite, la cueillette est réalisée lorsqu'elles sont au tout début de leur épanouissement. Elles sont ensuite mises à sécher, (92) (144).

Parmi les composés chimiques potentiellement actifs qu'elle contient, on retrouve :

- des flavonoïdes tels que le rutoside, le spiréoside, la 2-O-rhamnosyl-vitexine et l'hyperoside, (114) (144) (145). Une étude a mis en évidence que ce dernier, ainsi que d'autres flavonoïdes, augmentaient le flux coronaire, la vitesse de relaxation du myocarde et sa force de contraction (effet inotrope positif). Ces mécanismes seraient médiés par l'inhibition d'une phosphodiesterase qui est normalement responsable de la dégradation de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPC), un messenger intracellulaire, (146).
- des oligomères proanthocyanidiques tels que les procyanidines B-2 et B-4. Ils seraient inhibiteurs de l'enzyme de conversion et donc à l'origine des propriétés hypotensives, (144) (145).
- des acides triterpéniques (acides crataegolique, ursolique et oléanique) et phénoliques, (130) (145).

Il existe peu d'études concernant les propriétés sédatives de l'aubépine, et encore moins concernant les éventuels principes actifs sédatifs. Cependant, de nombreuses études ont mis en évidence des propriétés cardiovasculaires. L'extrait éthanolique WS 1442 possède ainsi des propriétés vasodilatatrices, antiarythmiques, inotropes positives, hypotensives et bradycardisantes, (145) (147). Ces propriétés sont intéressantes dans la prise en charge de l'anxiété et/ou de l'insomnie, notamment pour les patients se plaignant de palpitations cardiaques et/ou de tachycardie. Des spécialités contenant de l'aubépine ont d'ailleurs une indication dans la prise en charge de l'éréthisme cardiaque (Cardiocalm®).

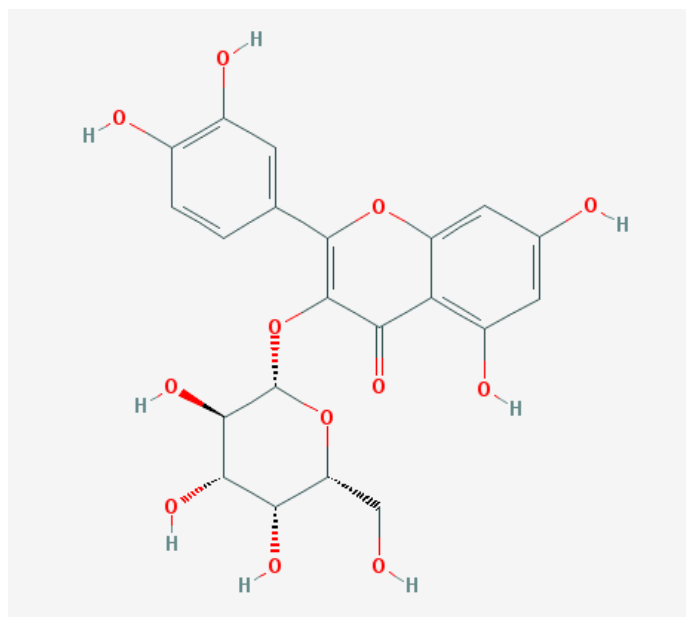


Figure 31: Formule topologique de l'hyperoside, (148)

3) Effets indésirables, toxicité, interactions et contre-indications

Quelques effets indésirables ont été rapportés, tels que des étourdissements, vertiges, céphalées, migraines et troubles gastro-intestinaux, (114) (144). Concernant les interactions, une étude a mis en évidence une interaction entre l'aubépine et la digoxine au niveau de la pompe $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPase}$. On évitera donc l'aubépine chez un patient traité par digoxine, (114) (149). De plus, une autre étude a révélé une inhibition, par un extrait hydro-alcoolique, de la synthèse de thromboxane A₂, (150). L'aubépine est en effet aussi connue pour ses propriétés antiplaquettaires, conduisant le pharmacien à tenir compte de cette interaction potentielle avec les autres traitements antiplaquettaires, (145) (147). L'aubépine possédant des propriétés anti-arythmiques (145), il est également préférable de ne pas la conseiller chez un patient traité pour des troubles du rythme cardiaque. De manière générale, l'aubépine devrait être évitée ou du moins utilisée avec prudence chez des patients traités pour une pathologie cardiovasculaire. On ne la conseillera pas chez la femme enceinte ou allaitante du fait de l'absence d'études et du manque de recul. Substances à surveiller : flavonoïdes, proanthocyanidols, (106).

4) Spécialités disponibles à l'officine

A l'officine, on trouve l'aubépine (*Crataegus laevigata* = *Crataegus oxyacantha*) sous différentes formes :

Forme	Nom commercial	Drogues entrant dans la composition
En vrac: drogue séchée	Ex: laboratoires IPHYM	Aubépine, sommités fleurie
Tisanes prêtes à l'emploi: drogue séchée broyée	MEDIFLOR N°14 (retiré)	Valériane, racine Passiflore, partie aérienne Aubépine, sommité fleurie Mélisse, feuille Tilleul, inflorescence Bigaradier, feuille
	Tisane Provençale N°4 (retiré)	Tilleul, inflorescence Verveine, feuille Aubépine, sommité fleurie Passiflore, partie aérienne Menthe poivrée, feuille
	SANTANE N°9 (IPHYM)	Aubépine, sommité fleurie Tilleul, inflorescence Passiflore, partie aérienne Mélisse, feuille Houblon, cônes femelles
Gélules de poudre de drogue totale	Arkogélules Aubépine®	Aubépine, sommité fleurie
Gélules d'extraits secs de sommités fleuries d'aubépine	Elusanes Aubépine®	Aubépine, sommité fleurie
Comprimés d'extraits secs de sommités fleuries d'aubépine	Cardiocalm®	Aubépine, sommité fleurie
	Omezelis®	Aubépine, sommité fleurie Mélisse, feuille
	Phytostandard® Aubépine et passiflore	Aubépine (<i>Crataegus oxyacantha</i> L. et <i>monogyna</i>), sommités fleuries Passiflore, partie aérienne
	Euphytose®	Valériane, racine Passiflore, partie aérienne

		Aubépine, sommité fleurie Ballote, sommité fleurie
	Tranquital®	Valériane, racine Aubépine, sommité fleurie
	Spasmine®	Valériane, racine Aubépine, sommité fleurie
	Sympathyl®	Aubépine, sommité fleurie Eschscholtzia, partie aérienne
Solution buvable en gouttes : extrait hydroalcoolique fluide de sommités fleuries et de fruits	Biocarde®	Aubépine (extrait hydroalcoolique fluide de sommités fleuries et de fruits) Passiflore (teinture de parties aériennes) Valériane (teinture de racines) Avoine (extrait hydroalcoolique fluide de parties aériennes fleuries) Mélisse (extrait hydroalcoolique fluide de parties aériennes fleuries) Agripaume (teinture de parties aériennes)
Solution buvable: teinture d'aubépine	Passiflorine®	Passiflore (extrait fluide) Aubépine (teinture)
Solution buvable : extrait fluide hydroalcoolique d'aubépine	Sédatif Tiber®	Passiflore, partie aérienne Aubépine, sommité fleurie
Solution buvable en ampoule : extrait fluide de sommités fleuries d'aubépine	Super diet quatuor®	Passiflore, partie aérienne Aubépine, sommité fleurie Angélique, rhizome et racine Eschscholtzia, partie aérienne fleurie

G. Tilleul

1) Classification et description

Le tilleul (*Tilia cordata*), tilleul d'hiver, tilleul des bois, ou encore tilleul à petites feuilles, est un arbre de la famille des *Malvaceae* (classification APG III), anciennement classé parmi les *Tiliaceae* (classification de Cronquist). Il peut mesurer 20 à 40 mètres de haut s'il n'est pas taillé. Son écorce, grise et lisse, se fissure avec le temps. Ses feuilles, cordiformes, ont une extrémité pointue et sont dentées. Ses fleurs, d'un jaune verdâtre, forment une inflorescence en cyme. Elles possèdent, à l'aisselle de leur pédoncule, une bractée caractéristique, allongée et qui est soudée au pédoncule sur une partie de sa longueur. Le fruit est un petit akène globuleux, (92).

2) Partie utilisée, principes actifs et propriétés



Figure 32: *Tilia cordata* Miller / *T. platyphyllos* (bractées coupées)

La drogue utilisée correspond aux inflorescences (fleurs et bractées). Elles sont récoltées une fois que les deux tiers des fleurs sont épanouies (vers le mois de Juin), puis sont mises à sécher à l'air libre, (92).

Parmi les composés potentiellement actifs qu'elle contient, on retrouve :

- Du farnésol (un alcool sesquiterpénique) contenu dans l'huile essentielle et qui participerait à l'action sédative, (130).
- Des dérivés de flavonoïdes tels que le tiliroside (hétéroside dérivé du kaempférol), ainsi que d'autres hétérosides dérivés du kaempférol ou de la quercétine, qui présenteraient une activité anxiolytique, (151).

3) Effets indésirables, toxicité, interactions et contre-indications

Le tilleul est bien toléré et ne semble pas présenter de toxicité particulière aux posologies recommandées. Concernant les interactions, il sera toujours utilisé avec prudence lorsqu'un traitement comprend un médicament à marge thérapeutique étroite ou aux propriétés sédatives. Par absence d'étude, il sera évité chez la femme enceinte ou allaitante, (92) (152).

4) Spécialités disponibles à l'officine

A l'officine, on trouve l'inflorescence de tilleul sous différentes formes :

Forme	Nom commercial	Drogues entrant dans la composition
En vrac: drogue séchée	Ex: laboratoires IPHYM	Tilleul, inflorescence
	SANTANE N°9	Aubépine, sommité fleurie Tilleul, inflorescence Passiflore, partie aérienne Mélisse, feuille Houblon, cônes femelles

Tisanes prêtes à l'emploi: drogue broyée	MEDIFLOR N°14 (retiré)	Valériane, racine Passiflore, partie aérienne Aubépine, sommité fleurie Mélisse, feuille Tilleul, inflorescence Bigaradier, feuille
	ARKOBIO® infusion « sommeil et relaxation »	Tilleul, fleurs Lavande, fleurs Mélisse, feuilles Matricaire, fleurs
Stick d'extrait sec d'inflorescence de tilleul à diluer dans l'eau	Elusanes fluide sommeil®	Mélisse, feuille Tilleul, inflorescence Verveine, feuille
Ampoules d'extraits fluides de fleurs de tilleul	Camomille Tilleul SUPER DIET®	Tilleul, fleurs Matricaire, sommités fleuries

H. Coquelicot

1) Classification et description

Le coquelicot (*Papaver rhoeas*), pavot des moissons, coquelourde, pavot-coq, ou encore pavot des champs, est une plante herbacée de la famille des *Papaveraceae* (classification APG III et de Cronquist). Sa tige, cylindrique, dressée et recouverte de poils rudes, mesure de 25 à 80 cm de long. Elle laisse s'échapper un latex blanc à la coupure. Il s'agit plus précisément du long pédoncule qui porte la fleur. Ses feuilles, dentées et profondément découpées, sont regroupées en rosette. Les fleurs, dont les deux sépales tombent dès la floraison, présentent quatre pétales rouges, froissés et tâchés de noir à la base. Le fruit est une capsule sphérique renfermant de minuscules graines noires, (92).

2) Partie utilisée, principes actifs et propriétés



Figure 33: Papaver rhoeas L. (pétales entiers)

La drogue utilisée correspond aux pétales. Ils sont récoltés vers mai/juin puis sont mis à sécher, (92).

Parmi les composés potentiellement actifs qu'elle contient, on retrouve notamment :

- des alcaloïdes tels que des alcaloïdes isoquinoléiques, dont la rhoéadine qui est majoritaire, (92) (130) (153) (154).

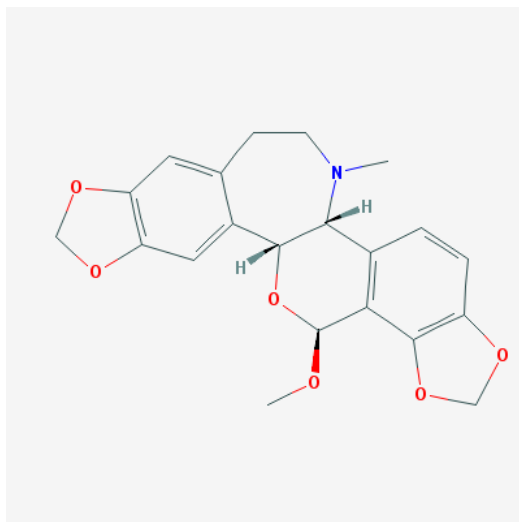


Figure 34: Formule topologique de la rhoeadine, (155)

- des anthocyanes qui lui donnent sa couleur mais pourraient être porteur d'une certaine activité, d'après l'étude des Prs. Soulimani R. et al, 2001 (156), qui précise qu'un extrait contenant des anthocyanes mais pas d'alcaloïdes réduit l'activité locomotrice chez la souris, (156).

D'après l'étude des Prs. Soulimani R. et al, 2001 (156), un extrait hydro-alcoolique de pétales de *Papaver rhoeas* réduit donc l'activité locomotrice et le comportement exploratoire de la souris, (156). C'est une propriété intéressante dans la prise en charge des troubles mineurs du sommeil, mais il semblerait également que le coquelicot possède une autre propriété intéressante : un effet antidépresseur. D'après l'étude des Prs. Osanloo et al., 2016, (157), l'injection d'un extrait hydro-alcoolique chez la souris donne un résultat comparable à celui de la fluoxétine au cours du test de la nage forcée. Ainsi le rongeur tente de nager plus longtemps que dans le groupe témoin, (157). Cette propriété est intéressante lorsqu'une composante dépressive est associée aux troubles du sommeil.

3) Effets indésirables, toxicité, interactions et contre-indications

Les données concernant les effets indésirables aux posologies recommandées sont faibles. Cependant plusieurs cas d'intoxications par des doses plus importantes ont été décrits. Ainsi suite à une ingestion de coquelicot, une jeune femme de 35 ans a présenté des symptômes tels que nausées, agitation, dyspnée, myosis, puis une crise tonico-clonique nécessitant une prise en charge d'urgence. Chez d'autres patients des symptômes tels que confusion, tachycardie, perte de

connaissance, acidose lactique, vomissements, engourdissements ou encore contractions involontaires des membres ont été décrits, (158). Concernant les interactions, le coquelicot sera toujours utilisé avec prudence lorsqu'un traitement comprend un médicament à marge thérapeutique étroite ou aux propriétés sédatives. Faute d'études et en raison de sa toxicité potentielle, il sera évité chez la femme enceinte ou allaitante.

4) Spécialités disponibles à l'officine

A l'officine, on trouve le coquelicot sous différentes formes :

Forme	Nom commercial	Drogues entrant dans la composition
En vrac: drogue séchée	Ex: VITAFLO	Coquelicot, pétale
Gélules de poudre de drogue totale	Arkogélules Coquelicot®	Coquelicot, pétale

I. Verveine

1) Classification et description

La verveine odorante (*Aloysia triphylla*, *Aloysia citriodora* ou *Lippia citriodora*), verveine citronnelle, verveine du Pérou ou encore verveine a trois feuilles, est un petit arbrisseau de la famille des *Verbenaceae* (classification APG III et de Cronquist). Sa tige, anguleuse, cannelée et ligneuse, mesure de 1 à 3 mètres de haut. Ses feuilles, presque sessiles, sont disposées en verticille (le plus souvent par trois). Ses fleurs, constituées de quatre pétales soudés, forment un tube bicolore à quatre lobes (bleu à l'intérieur, blanc à l'extérieur). Elles sont regroupées en épi. Le fruit est une drupe, (159).

2) Partie utilisée, principes actifs et propriétés



Figure 35: *Lippia citriodora* (feuilles coupées)

La drogue utilisée correspond aux feuilles. Elles sont récoltées, séchées puis mondées.

Parmi les composés chimiques potentiellement actifs qu'elle contient, on retrouve :

- du citral, majoritaire dans l'huile essentielle (présent également dans l'huile essentielle de mélisse) : il ralentit l'activité locomotrice, augmente la durée du sommeil et potentialise l'action du pentobarbital chez la souris, (130) (128). Du limonène, un monoterpène sédatif qui possède également des propriétés décontractantes musculaires, (130) (128). Du linalol, un alcool terpénique aux propriétés anxiolytiques, (130) (160).
- des flavonoïdes dont la lutéoline-7-diglucuronide : une étude a révélé une interaction de ce dernier (extrait de *Lippia alba*) avec le récepteur GABA_A, (161).

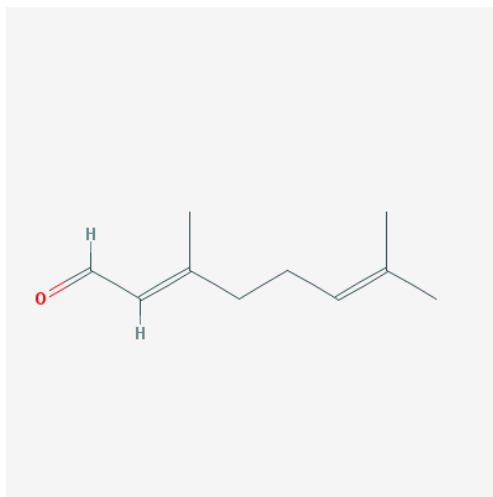


Figure 36: Formule topologique du citral,(162)

3) Effets indésirables, toxicité, interactions et contre-indications

La verveine odorante est bien tolérée et ne semble pas présenter de toxicité particulière aux posologies habituelles. Concernant les interactions, elle sera toujours utilisée avec prudence lorsqu'un traitement comprend un médicament à marge thérapeutique étroite ou aux propriétés sédatives. Concernant les potentiels effets tératogènes, l'étude des Prs Zahra Oskoueï Shirvan et al., 2016 (163) n'a pas révélé d'augmentation du nombre de malformations fœtales ni de toxicité maternelle suite à l'administration d'un extrait aqueux de feuilles de verveine chez la souris (en comparaison du groupe témoin), (163). Cependant la prudence restera de mise et d'autres études seraient requises avant de pouvoir l'utiliser chez la femme enceinte ou chez la femme allaitante.

4) Spécialités disponibles à l'officine

A l'officine, on trouve les feuilles de verveine odorante sous différentes formes :

Forme	Nom commercial	Drogues entrant dans la composition
En vrac: drogue coupée	Ex: laboratoires IPHYM	Verveine odorante, feuille

Tisanes prêtes à l'emploi: drogue broyée	Tisane Provençale N°4 (retiré)	Tilleul, inflorescence Verveine, feuille Aubépine, sommité fleurie Passiflore, partie aérienne Menthe poivrée, feuille
	Infusion Médiflor en capsules ou en sachets	Verveine odorante, feuille
Stick d'extrait sec de feuilles de mélisse à diluer dans l'eau	Elusanes fluide sommeil®	Mélisse, feuille Tilleul, inflorescence Verveine, feuille

J. Ballote

1) Classification et description

La ballote noire (*Ballota nigra*), ballote puante, marrube noir, marrube fétide ou encore marrubin, est une plante herbacée de la famille des *Lamiaceae* (classification APG III et de Cronquist). Sa tige est tétragone, rameuse et velue. Ses feuilles sont ovales, opposées, tomenteuses, aux bords crénelés ou sinueux. Le pétiole est court. Ses fleurs, rouges ou roses, sont regroupées en glomérules très denses à l'aisselle des feuilles supérieures. Le fruit est un tétrakène. Elle dégage une odeur à l'origine de son nom de ballote fétide, (92) (130).

2) Partie utilisée, principes actifs et propriétés



Figure 37: Ballota nigra (sommités fleuries coupées),(164).

La drogue utilisée correspond aux sommités fleuries. Elles sont récoltées vers juillet/août, séchées puis fragmentées, (92).

Parmi les composés chimiques potentiellement actifs qu'elle contient, on retrouve :

- des glycosides phénylpropanoïdes tels que verbascoside, forsythoside B, arenarioside, ballotetroside, et acide caffeoyl-malique. D'après l'étude des Prs Daels-Rakotoarison DA et al., janvier 2000, (165) quatre des molécules précédentes interagissent potentiellement avec les récepteurs des benzodiazépines, (165).
- de l'acide gallique : il a des propriétés anxiolytiques et sédatives. Cette activité serait médiée par le récepteur 5-HT_{1A} plutôt que par les récepteurs des benzodiazépines, (130) (166).

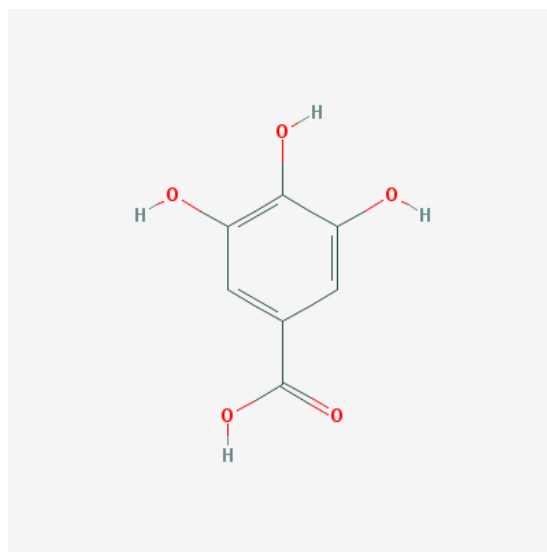


Figure 38: Formule topologique de l'acide gallique, (167)

3) Effets indésirables, toxicité, interactions et contre-indications

La ballote noire est bien tolérée. Cependant, elle contient des labdanes furaniques hépatotoxiques, (93) (130). On évitera donc son utilisation plus de 15 jours consécutifs. Concernant les interactions, elle sera toujours utilisée avec prudence lorsqu'un traitement comprend un médicament à marge thérapeutique étroite ou aux propriétés sédatives. Elle sera évitée chez la femme enceinte ou allaitante, faute d'études et du fait de la présence de labdanes furaniques toxiques.

Substances à surveiller : dérivés labdaniques furaniques, (106).

4) Spécialités disponibles à l'officine

A l'officine, on trouve la ballote sous différentes formes :

Forme	Nom commercial	Drogues entrant dans la composition
En vrac: drogue coupée	Ex: laboratoires IPHYM	Ballote, sommités fleuries
Comprimés d'extraits secs aqueux de sommités fleuries de ballote	Euphytose®	Ballote, sommité fleurie Passiflore, partie aérienne Aubépine, sommité fleurie Valériane, racine

Solution aqueuse contenant un extrait de ballote	Ergycalm®	Ballote, sommité fleurie Aubépine, sommité fleurie Mélisse, feuille
--	-----------	---

K. Griffonia

1) Classification et description

La griffonia (*Griffonia simplicifolia*) est un arbuste de la famille des *Fabaceae* (classification APG III). Son tronc peut mesurer 7 cm de diamètre. Ses feuilles, entières et ovales, sont glabres. Ses fleurs, dont les pétales sont charnus et recouverts de poils courts, sont regroupées en grappes. Le fruit est une gousse contenant une à quatre graines, (168).

2) Partie utilisée, principes actifs et propriétés



Figure 39: *Griffonia simplicifolia* (graines), (169)

La drogue utilisée correspond aux graines, (168).

Parmi les principes actifs qu'elle contient, on retrouve notamment :

- Le 5-hydroxytryptophane (5-HTP) : les graines mûres en sont riches (6 à 14%). C'est un précurseur de la synthèse de sérotonine. De nombreuses études lui attribuent un effet anti-dépresseur, tandis que d'autres le remettent en cause, (168). C'est par exemple le cas de l'étude des Prs Hinz Marty et al., 2012, selon laquelle ses propriétés anti-dépressives seraient équivalentes au placebo, (170).

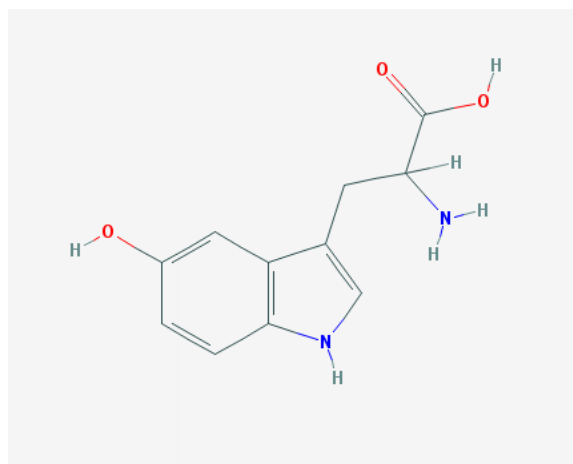


Figure 40: Formule topologique du 5-hydroxytryptophane, (171).

Sans tenir compte de la composition de l'extrait, l'étude des Prs Carnevale G. et al., Juillet 2011, indique qu'un extrait de graines de *Griffonia simplicifolia* exerce une activité anxiolytique chez le rat, (172).

Les deux propriétés précédentes sont intéressantes pour les cas d'insomnies associées à un facteur dépressif.

3) Effets indésirables, toxicité, interactions et contre-indications

Quelques effets indésirables ont été rapportés, tels que des troubles gastro-intestinaux (nausées, constipation, ballonnements), des cas de somnolences et des cauchemars, (168). Une étude de juillet 2013, conduite par les Prs Wang X.Z. et al., a mis en évidence le caractère potentiellement cytotoxique de certains alcaloïdes contenus dans les graines de *Griffonia* (griffonine, hyrtioerectine B et hyrtiosulawesine), (173). Concernant les interactions, elle sera toujours

utilisée avec prudence lorsqu'un traitement comprend un médicament à marge thérapeutique étroite ou aux propriétés sédatives. Elle sera également utilisée avec prudence si le patient suit un traitement qui augmente le taux de sérotonine dans les synapses (notamment les IMAO B, ISRS, ISRSNa et les antidépresseurs imipraminiques). Les contre-indications concernent les patients atteints de trisomie 21, de tumeurs carcinoïdes de l'intestin grêle, en association avec des IMAO (inhibiteurs de monoamine oxydase) non sélectifs (risque de syndrome sérotoninergique) et en cas d'insuffisance rénale sévère, (168). Elle sera évitée chez la femme enceinte ou allaitante.

4) Spécialités disponibles à l'officine

A l'officine, on trouve les graines de Griffonia sous forme de gélules :

Forme	Nom commercial	Drogues entrant dans la composition
Gélules d'extraits secs de graines de Griffonia	Prophar® Griffonia	Griffonia, graines
	Phytostandard® Griffonia	Griffonia, graines

L. Oranger amer

1) Classification et description

L'oranger amer (*Citrus aurantium L. var. amara*), bigaradier ou oranger de Séville, est un arbrisseau de la famille des *Rutaceae* (classification de Cronquist et APG III). Il mesure de 4 à 5 mètres. Ses feuilles sont ovales, entières, d'un vert luisant, à pétiole largement ailé. Elles sont glabres. Ses fleurs, groupées à l'aisselle des feuilles par 2 ou 3, ont une corolle composée de 5 pétales blancs, recouverts de taches brunes visibles par transparence. Elles sont très odorantes surtout à l'état frais. Les fruits sont des baies renfermant un suc amer et acide les rendant impropre à la consommation, (174).

2) Partie utilisée, principes actifs et propriétés



Figure 41: Citrus aurantium L. var. amara (feuilles coupées séchées), (175)

Ce sont les feuilles, les boutons floraux et le péricarpe (le zeste) qui sont utilisés. Les feuilles sont récoltées de fin-novembre à fin-février puis sont mises à sécher à l'ombre. Les fleurs sont récoltées de mi-avril au mois de juin pour en extraire l'essence, ou en automne pour l'herboristerie. Les zestes sont récoltés du mois d'août au mois de décembre. Les feuilles et fleurs peuvent être utilisées pour réaliser des infusions sédatives. Elles sont également très utilisées sous formes d'huiles essentielles (huile essentielle de petitgrain pour les feuilles et huile essentielle de néroli pour les fleurs). Le zeste est quant à lui utilisé pour stimuler l'appétit et favoriser la perte de poids, (174). L'étude des Prs Costa Celso A R A et al. menée en février 2013 révèle que l'essence de ce zeste possède également des propriétés anxiolytiques (les données de cette étude suggèrent que cette activité est médiée par les récepteurs 5-HT_{1A}), (176). Concernant l'usage traditionnel des feuilles, l'étude menée par les Prs Carvalho-Freitas MI et al. en décembre 2002 a permis de confirmer les propriétés sédatives d'extraits de feuilles d'oranger amer (extraits hexanique et dichloromethanique), (177).

3) Effets indésirables, toxicité, interactions et contre-indications

L'étude des Prs Arbo MD et al. d'août 2008, met en évidence la toxicité d'un composé contenu dans le bigaradier (ici l'étude est réalisée à partir de fruits et de feuilles, mais le péricarpe en est encore plus riche), la p-synéphrine. Elle provoque chez la souris : réduction de l'activité locomotrice, horripilation, exophtalmie, ... (178). Elle a en réalité une activité adrénergique

(comme l'octopamine, une autre amine du bigaradier) et peut donc avoir des conséquences cardiovasculaires. C'est d'ailleurs pour cette propriété adrénergique que le zeste était utilisé dans des spécialités à visée amaigrissante. On déconseillera donc le bigaradier en cas de glaucome, d'hypertension artérielle ou d'adénome prostatique, (174). Cependant le risque reste faible si la quantité de p-synéphrine ingérée reste inférieure au seuil légal de 20 mg par dose journalière recommandée, (106). De plus, les spécialités contenant des extraits de fruits verts du bigaradier (riches en p-synéphrine), considérées dangereuses, sont interdites depuis le 12 avril 2012, (179). Concernant les interactions, le bigaradier contient des molécules qui inhibent le cytochrome P450 3A4, et sera donc à éviter chez les patients suivant un traitement à marge thérapeutique étroite, (174). On le déconseillera aux femmes enceintes ou allaitantes. Concernant les huiles essentielles, notez que l'essence de zeste est photosensibilisante (du fait de la présence de furocoumarines photosensibilisantes), (174).

Substances à surveiller : furocoumarines, p-synéphrine et octopamine, (106).

4) Spécialités disponibles à l'officine

A l'officine, on trouve les feuilles de bigaradier sous différentes formes :

Forme	Nom commercial	Drogues entrant dans la composition
En vrac: feuilles entières	Ex: laboratoires IPHYM	Bigaradier, feuille
Tisanes prêtes à l'emploi: drogue broyée	MEDIFLOR N°14 (retiré)	Bigaradier, feuille Valériane, racine Passiflore, partie aérienne Aubépine, sommité fleurie Mélisse, feuille Tilleul, inflorescence

M. Autres plantes utilisées pour leurs propriétés sédatives, anxiolytiques ou hypnotiques

D'autres plantes sont également traditionnellement utilisées pour leurs propriétés sédatives, anxiolytiques ou hypnotiques, telles que :

- la Matricaire (*Matricaria recutita*, *Asteraceae*), dont les fleurs sont couramment employées sous forme d'infusion. Elle est notamment présente dans les spécialités « Camomille Tilleul » de SUPER DIET® (ampoules d'extraits de sommités fleuries de Matricaire et de fleurs de Tilleul) et ARKOBIO® infusion « sommeil et relaxation » (sachets-doses de fleurs de Lavande (*Lavandula angustifolia*), feuilles de Mélisse (*Melissa Officinalis*), fleurs de Tilleul (*Tilia cordata*), fleurs de Camomille Matricaire (*Matricaria recutita*). Les fleurs de Matricaire contiennent notamment de l'apigénine (un flavonoïde), qui exerce une activité anxiolytique et sédative via le récepteur aux benzodiazépines, (180). Une autre étude suggère que la Matricaire possède également des propriétés anti-dépressives (réduction du score de l'échelle de dépression de Hamilton), (181).
- La Lavande officinale ou encore lavande vraie (*Lavandula officinalis*, *Lavandula vera*, *Lavandula angustifolia*, *Lamiaceae*), dont les sommités fleuries sont utilisées. On les retrouve dans la spécialité ARKOBIO® infusion « sommeil et relaxation » (sachets-doses), citée ci-dessus. L'étude des Prs Alnamer R. et al. 2012 confirme les propriétés sédatives et hypnotiques pour lesquelles les sommités fleuries de lavande officinale sont utilisées (ici il s'agit d'extraits méthanoliques et aqueux chez la souris), (182). Cependant les sommités fleuries sont surtout très utilisées sous forme d'huile essentielle. Cette dernière possède en effet également des propriétés sédatives, (183).
- Le kava (*Piper methysticum*, *Piperaceae*), dont le rhizome, cylindrique, charnu et pouvant peser de 5 à 50 kg, est traditionnellement consommé sous forme de boissons dans certaines îles du Pacifique, (130). Il était utilisé en France mais y est interdit depuis 2003 suite à plusieurs cas d'atteintes hépatiques dont certaines d'issue fatale, (184).
- Le Bacopa (*Bacopa monnieri*, *Scrophulariaceae*), dont les feuilles sont utilisées pour améliorer les fonctions cognitives (propriété notamment attribuée aux bacosides A et B, deux saponosides). Les feuilles de Bacopa possèdent également des propriétés anxiolytiques, le rendant intéressant comme anti-stress en période d'examen, (185). On le trouve dans la spécialité Arkogélules® Bacopa (poudre de partie aérienne et extrait de feuilles de Bacopa).

- Autres plantes utilisées pour leurs propriétés neurosédatives: le Mélilot (*Melilotus officinalis*, *Fabaceae*), sommités fleuries. L'Aspérule odorante (*Galium odoratum*, *Rubiaceae*), parties aériennes. L'Oranger doux (*Citrus aurantium* L. var. *dulcis*, *Rutaceae*), fleurs, feuilles. Le Gaillet (*Galium verum*, *Rubiaceae*), parties aériennes. Le Gattilier (*Vitex agnus-cactus* L., *Verbenaceae*), fruits, sommités fleuries. La Laitue vireuse (*Lactuca virosa* L., *Asteraceae*), feuilles, sommités fleuries. L'Anémone pulsatille (*Anemona pulsatilla* L., *Ranunculaceae*), parties aériennes, (130).

V. Autres plantes aux propriétés intéressantes

Outre toutes les drogues végétales précédentes, reconnues pour leurs propriétés sédatives et/ou anxiolytiques, d'autres drogues possèdent également des propriétés intéressantes dans la prise en charge de l'insomnie. Qu'il s'agisse des plantes dites « adaptogènes » qui augmentent les capacités d'adaptation de l'organisme, des plantes psychostimulantes qui permettent de maintenir un bon état de veille au cours de la journée, ou encore des plantes antidépressives, de nombreuses autres propriétés peuvent contribuer à prendre en charge une insomnie.

A. Les plantes dites « adaptogènes »

Le concept de plantes « adaptogènes » nous provient du scientifique Russe Nicolaï Lazarev qui cherchait à décrire les caractéristiques de plantes comme le Ginseng (*Panax Ginseng*). Une plante adaptogène est une plante qui permet à l'organisme de s'adapter de manière non spécifique aux différents stress, et ce quelles que soient leurs origines. Elle peut réduire ou augmenter la pression artérielle, la température corporelle, le poids, stimuler ou au contraire ralentir le système nerveux central, ou encore stimuler le système immunitaire. Elle ramène l'organisme à l'homéostasie, (186).

1) Le Ginseng

Le Ginseng (*Panax Ginseng*) est une plante herbacée de la famille des *Araliaceae*. La drogue utilisée correspond à sa racine qui se présente sous la forme d'un tubercule de grande taille par rapport au reste de la plante (qui ne dépasse pas 50 cm de haut).

La racine de ginseng contient des saponosides appelés ginsénosides. Il s'agit d'hétérosides dont les deux principales génines correspondent aux protopanaxadiol et protopanaxatriol. Ces ginsénosides contribuent aux propriétés adaptogènes du Ginseng : ils possèdent des propriétés anti-tumorales et, selon le contexte, des propriétés anti ou pro-inflammatoires, immunosuppressives ou immunostimulantes de l'immunité humorale et cellulaire, (187) (188). Le ginseng possède également un effet « anti-fatigue », comme le confirme l'étude des Prs KIM H.G. et al, 2013, au cours de laquelle ils ont observé une réduction de l'état de fatigue chez des patients souffrant de fatigue chronique idiopathique (utilisation d'un extrait éthylique de *Panax ginseng* versus placebo), (189). L'étude des Prs Bhattacharya S.K. et al, 1991, met quant à elle en évidence les propriétés anxiolytiques du ginseng chez le rat (après administration régulière pendant 5 jours, l'administration d'une dose unique ne s'étant pas révélée efficace), (190). Il

possède également des propriétés anti-dépressives, (191) et module le fonctionnement des glandes surrénales en réponse à un stress, (186).

Concernant les effets indésirables du ginseng, la littérature fait état de maux de tête, troubles gastro-intestinaux, hypertension artérielle, irritabilité et insomnie, (186) (192). Il sera évité en cas d'hypertension artérielle, d'antécédents de cancer du sein hormono-dépendant et chez la femme enceinte ou allaitante, (147) (186).

A l'officine, on trouve la racine de ginseng dans de nombreuses spécialités telles que Ginseng Arkogélules® (poudre de racine), Supradyn® Vital 50+ (extrait standardisé de racine), Bion 3® Défense Sénior (extrait de racine) ou encore Forté Pharma Vitalité 4G® (extrait aqueux).

2) La rhodiole

La Rhodiole (*Rhodiola rosea*), ou orpin rose, est une plante vivace, de 20 à 40 cm de haut, de la famille des *Crassulaceae*. La drogue utilisée correspond aux racines.

La racine contient notamment des dérivés du phényléthanol tel que le salidroside (un hétéroside phényléthanolique) et du paratyrosol. Elle contient également des dérivés du phénylpropane tels que la rosavine, la rosine, la rosarine et la rosiridine (des hétérosides phénylpropaniques). Les propriétés adaptogènes de la rhodiole sont classiquement attribuées à ces dérivés du phényléthanol et du phénylpropane. On retrouve également des flavonoïdes tels que la rhodioline, (168) (187) (193). La rhodiole possède, comme le ginseng, des propriétés « anti-fatigue ». Elle augmente ainsi les performances mentales et la concentration. Elle réduit également la production de cortisol produit en réponse au stress chez des personnes souffrant d'un syndrome de fatigue lié au stress, (194). L'extrait de racine de rhodiole possède également des propriétés anti-dépressives (inférieures à celles de la sertraline mais avec moins d'effets secondaires) chez des patients souffrant de troubles dépressifs majeurs, (195), et anxiolytiques chez le rat (cet effet serait médié par le récepteur aux benzodiazépines), (196).

Concernant les effets indésirables de la rhodiole, la littérature fait état de cas de surexcitation et d'agitation en cas de surdosage. Elle sera évitée chez les personnes présentant un état de surexcitation ainsi que chez les patients bipolaires car ils sont susceptibles de développer un épisode maniaque. Elle sera aussi évitée en prise simultanée avec certains médicaments stimulants, et chez la femme enceinte ou allaitante, (186) (168).

A l'officine, on trouve la racine de rhodiole dans de nombreuses spécialités telles que Rhodiorelax® arkogélules (extrait sec de rhizome), Naturactiv Rhodiola® (extrait sec de rhizome), ou encore Phytostandard® Rhodiole-Safran (extrait sec de rhizome).

3) Autres plantes « adaptogènes »

- L'eleuthérocoque (*Eleutherococcus Senticosus*) : un arbuste de la famille des *Araliaceae*. La drogue utilisée correspond à sa racine. Elle contient notamment des hétérosides tels que les éleuthérosides B et E, (186) (197). On la retrouve dans les spécialités Eleuthérocoque Arkogélules® (poudre de racine) et Forté Pharma Vitalité 4G Défenses® (extrait sec de racine).
- La schisandre (*Schisandra chinensis*) : une liane de la famille des *Schisandraceae*. La drogue utilisée correspond aux baies séchées. Elles contiennent notamment des lignanes tels que la schisandrine, (186) (197). On la retrouve dans la spécialité Bion® 3 énergie + (extrait sec de baies).
- Le maca (*Lepidium Meyenii*) : une plante vivace de la famille des *Brassicaceae*, cultivée dans les Hautes Andes. La drogue utilisée correspond au tubercule. Il contient notamment de la macaridine, des macamides et des macaènes, qui se retrouvent exclusivement dans le maca, (198). Certains macamides, comme le N-benzyloléamide, possèdent un effet anti-fatigue chez la souris, (199). Le maca a un effet favorable sur l'énergie et l'humeur, et augmente le désir sexuel, (200). On le retrouve dans les spécialités Maca Arkogélules® (extrait sec de tubercule) et Maca Super Diet® (extrait sec). Substances à surveiller : alcaloïdes imidazoliques (lepidiline A, B et C), macaridine, dérivés de la méthyltetrahydrocarboline, (106).

Les plantes adaptogènes, de part leurs capacités à aider l'organisme à lutter contre le stress, l'anxiété ou la fatigue, sont susceptibles d'aider les personnes souffrant d'insomnie, chez qui ces symptômes peuvent être présents.

B. Les plantes psychostimulantes et anti-fatigue

Ce sont des plantes qui ont pour propriétés d'augmenter l'activité intellectuelle, la vigilance et de réduire la sensation de fatigue.

1) La caféine

La caféine est un principe actif que l'on retrouve dans plusieurs plantes parmi celles utilisées comme « énergisantes ». On la retrouve dans la graine de caféier mais également dans le thé vert/noir, le guarana, le maté et le kolatier.

Il s'agit d'une base purique de la famille des méthylxanthines. D'un point de vue pharmacodynamique, elle est principalement connue comme étant un antagoniste des récepteurs à l'adénosine. Elle agit également en inhibant certaines phosphodiésterases et en favorisant le relargage de calcium intracellulaire. Physiologiquement, elle entraîne sur le système nerveux une augmentation de la vigilance et une diminution de la fatigue, mais peut cependant augmenter une anxiété pré-existante et altérer la qualité du sommeil, notamment lors de consommations trop importantes ou chez des personnes sensibles, (201) (202) (203).

Concernant les effets indésirables, on retrouve nervosité, maux de tête, anxiété, changements d'humeurs, tremblements, tachycardie, palpitations, agitation, brûlures d'estomac, arythmie, augmentation de la diurèse, (202) (204). Quelques cas d'overdoses fatales ont été répertoriés, (205). Elle sera donc déconseillée en cas de pathologies cardiovasculaires, de brûlures d'estomac, de troubles de l'humeur, le soir en cas d'insomnie, et chez la femme enceinte ou allaitante.

Concernant les interactions médicamenteuses, la caféine étant métabolisée par le CYP 1A2, elle interagit potentiellement avec tous les médicaments métabolisés par ce cytochrome. Elle interagit notamment avec de nombreux médicaments à visée psychiatrique (tels que les antidépresseurs, neuroleptiques et anxiolytiques). Il s'agit par exemple de l'imipramine, la clomipramine, l'amitriptyline, la miansérine et la clozapine. (206). Notons que la théophylline, médicament à marge thérapeutique étroite indiquée dans le traitement de l'asthme, est un des produits du métabolisme de la caféine. L'excès de caféine est donc susceptible d'augmenter la théophyllinémie. La caféine augmente également l'élimination rénale du lithium, autre médicament à marge thérapeutique étroite, (201).

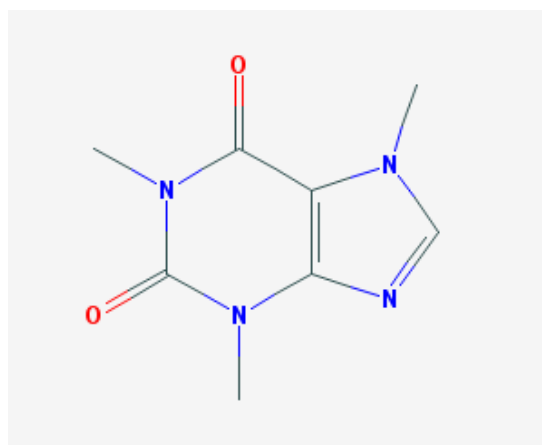


Figure 42: Formule topologique de la caféine, (207)

a) Le thé

Le Thé (*Camellia sinensis*) est un petit arbre de la famille des *Theaceae*. La drogue utilisée correspond aux feuilles vertes foncées, (208).

Les feuilles de thé contiennent de la caféine (2 à 4% du poids sec de la drogue), ainsi que d'autres bases puriques : théophylline et théobromine. On retrouvera cette caféine dans l'infusion de thé vert et de thé noir, (208).

On retrouvera les effets indésirables liés à la présence de caféine (agitation, anxiété, tachycardie, irritabilité, céphalées,...), (208). Concernant les interactions, il faut noter que, outre les interactions liées à la présence de caféine, les polyphénols du thé réduisent l'absorption du fer. Il est donc conseillé d'espacer la prise de fer d'une consommation de thé, (209). Substances à surveiller : dérivés de xanthine (caféine, theophylline), catéchines (dont epigallocatechinegallate (EGCG)), théanine, (106).

A l'officine on trouve les feuilles de thé vert en vrac (Iphym®), en sachets-doses (Médiflor®) ou dans la spécialité Thé vert Arkogélule® (poudre totale de feuilles).

b) Le maté

La yerba maté (*Ilex paraguariensis*) est un arbre cultivé en Amérique du Sud, de la famille des *Aquifoliaceae*. La drogue correspond aux feuilles. Elles sont utilisées pour préparer une boisson, le maté, ou thé du Paraguay, (210). Substances à surveiller : caféine, théobromine, théophylline, (106).

Les feuilles sont également riches en caféine (1 à 2% du poids sec), (210).

A l'officine, on les trouve dans les spécialités Maté Arkogélules® (poudre totale de feuilles) et Elusanes® Maté (extrait aqueux sec).

c) Le guarana

Le guarana (*Paullinia cupana*) est un arbuste originaire d'Amazonie de la famille des *Sapindaceae*. La drogue correspond à la graine, (210) (202).

La graine contient de fortes concentrations en caféine, ainsi que d'autres bases puriques de la famille des méthylxanthines : théobromine et théophylline, (202). Les extraits de guarana améliorent les performances cérébrales et réduisent la fatigue mentale, (211) (212).

Concernant les effets indésirables du guarana, la littérature fait état de douleurs musculaires, de troubles gastro-intestinaux, d'anxiété, d'irritabilité, d'insomnie, de fibrillation auriculaire et d'hypertension artérielle, (210) (213). Les interactions potentielles et les précautions d'emploi sont celles liées à la présence de caféine. Substance à surveiller : caféine, (106).

A l'officine, on trouve le guarana dans les spécialités Cupaline Arkogélule® (poudre totale de graines), Elusanes® guarana (extrait sec de graines), Vitascorbol Boost® (extrait sec), Azinc Energie Taurine+Vit.C (extrait sec), Forté Pharma Vitalité 4G® (extrait sec), ou encore dans le Berocca Boost® (extrait sec).

d) *Le kolatier*

Le kolatier (*Cola spp.*) est un arbre originaire d'Afrique de la famille des *Sterculiaceae*. La drogue correspond à la noix de kola (graine du fruit), qui fut célèbre pour son utilisation dans la fabrication du Coca-Cola®, (185) (214).

Elle contient des bases puriques dont la caféine (1 à 2,5%) et la théobromine, (185) (214). Substance à surveiller : caféine, (106).

A l'officine, on trouve de la noix de kola dans la spécialité Elusanes Starphyt® (extrait sec de *Cola nitida*).

2) La vitamine C

La vitamine C, ou acide L-ascorbique, est une vitamine hydrosoluble qui n'est pas synthétisée par l'organisme humain. Même si une alimentation équilibrée suffit à fournir les apports nutritionnels conseillés (110 mg/J pour un adulte), la vitamine C est utilisée dans différents compléments alimentaires. On la trouve dans de nombreuses plantes mais certaines en sont particulièrement riches, comme les fruits de l'acérola, (185).

D'un point de vue physiologique, l'étude des Prs Suh S.Y. et al, janvier 2012, (215) met en évidence l'effet anti-fatigue de la vitamine C (ici après administration intraveineuse chez des employés de bureau). Les effets ont été évalués 2h après et le lendemain de l'injection, révélant une baisse du score de fatigue dans le groupe vitamine C par rapport au groupe témoin, (215). En outre, la vitamine C réduit le fer ferrique en fer ferreux, beaucoup mieux absorbé au niveau intestinal. Or une carence en fer peut provoquer une anémie, dont la fatigue est un des symptômes, (185). L'étude des Prs De Oliveira I.J. et al., janvier 2015, (216) met en évidence les effets favorables d'une supplémentation en vitamine C sur l'anxiété chez des étudiants. Les niveaux d'anxiété (selon l'échelle d'anxiété de Beck) ont été évalués après 14 jours de

supplémentation. Les résultats ont montré que la supplémentation réduit les niveaux d'anxiété et que la vitamine C peut donc être un complément efficace à un autre traitement, (216). Ses propriétés anti-fatigue et anxiolytiques ont un intérêt potentiel dans la prise en charge diurne de l'insomnie.

La vitamine C est très bien tolérée même si la littérature fait état de cas de diarrhées ou de légères nausées. Elle devra être évitée chez les individus présentant une hémochromatose ou des antécédents de calculs rénaux, (217). A noter qu'il existe un risque de rebond scorbutique lors de l'arrêt d'une supplémentation trop importante, (218) et que la prise simultanée d'aspirine réduit l'absorption de la vitamine C, (219).

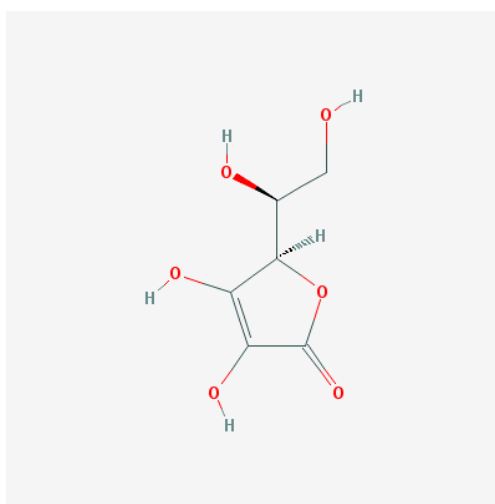


Figure 43: Formule topologique de l'acide ascorbique, (220).

a) L'acérola

L'Acérola (*Malpighia glabra*) est un arbrisseau originaire d'Amérique du Sud de la famille des *Malpighiaceae*. La drogue utilisée correspond au fruit, une baie rouge, (185).

La baie est très riche en vitamine C (sa teneur varie de 1000 à 1500 mg pour 100 g).

A l'officine, on trouve la baie d'Acérola dans les spécialités Arkogélules® Acérola (Poudre de jus de baie de *Malpighia glabra*), Forté Pharma Energie Acérola (extrait sec de *Malpighia puniceifolia*) ou encore Acérola 1000 Arkopharma® (Extrait d'acérola de *Malpighia glabra*).

b) Autres plantes riches en vitamine C

- La baie d'églantier (1300 mg/100 g)
 - La goyave (300 mg/100 g)
 - Le persil (170 mg/100 g)
 - Le kiwi (100 mg/100 g)
 - Le chou (75 mg/100 g)
- (185)

3) Le gingembre

Le gingembre (*Zingiber officinale*) est une plante vivace de la famille des *Zingiberaceae*. Son rhizome est utilisé pour ses nombreuses propriétés, (221).

Il possède des propriétés anti-fatigue, mais il est également connu comme stimulant de la libido, (222). Il sera intéressant si les troubles du sommeil sont associés à des troubles sexuels.

On le trouve dans les spécialités Arkogélules® Gingembre (poudre de racine) et Forté Pharma Vitalité 4G® (extrait aqueux).

Les plantes psychostimulantes, de part leurs capacités à aider l'organisme à lutter contre la fatigue en cours de journée, ont également leur place dans la prise en charge de l'insomnie. Elles permettent de limiter les conséquences du manque de sommeil accumulé au cours des nuits passées.

C. Les plantes anti-dépressives

Même si les mécanismes qui lient syndrome dépressif et troubles du sommeil ne sont pas parfaitement connus, il est fréquent que les deux problèmes soient liés, (223). Les plantes possédant des propriétés anti-dépressives peuvent donc jouer un rôle intéressant dans la prise en charge de l'insomnie chez certaines personnes.

1) Le Millepertuis

Le Millepertuis (*Hypericum perforatum L.*), millepertuis perforé, herbe à mille trous, herbe de la Saint-Jean ou encore chasse-diable, est une plante herbacée de la famille des *Hypericaceae*. Sa tige, anguleuse, peut mesurer 80 cm de haut. Ses feuilles ovales et opposées sont

caractéristiques : elles semblent percées de mille trous, d'où son nom. Il possède des fleurs d'un jaune vif. La drogue utilisée correspond aux sommités fleuries, (224).

Les propriétés anti-dépressives du millepertuis passent par différents mécanismes d'actions. Il contient des dérivés du phloroglucinol, dont l'hyperforine, un dérivé qui possède des propriétés inhibitrices de la recapture de sérotonine, noradrénaline et dopamine. C'est un des principaux responsables des propriétés anti-dépressives de la plante, même s'il agit en synergie avec d'autres composés. Le millepertuis contient également des naphtodianthrones, dont l'hypericine, et des flavonoïdes, dont l'hyperoside et le rutoside, (224) (225) (226). On retrouve également une inhibition des Mono-Amine Oxydases de type a (MAOA) par des extraits de millepertuis. Cette inhibition est due à des xanthones, flavones et des flavonols (dont le kaempférol), (225). On retrouve également une inhibition de la Catéchol-O-MéthylTransférase (COMT), (225) (227). Les Prs Bukhari I.A. et Dar A. ont comparé l'efficacité d'extraits d'*Hypericum perforatum* avec différents anti-dépresseurs. Il en ressort que les extraits étudiés présentaient des propriétés similaires aux anti-dépresseurs standards, avec un profil proche des Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de Sérotonine (ISRS), (228).

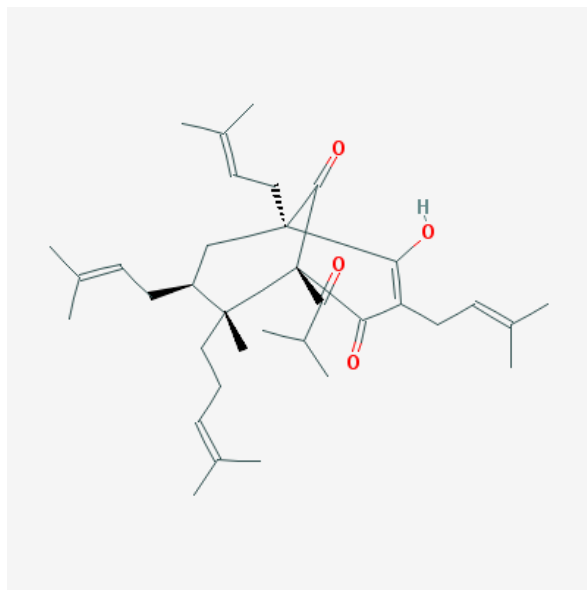


Figure 44: Formule topologique de l'hyperforine, (229)

Concernant les effets indésirables, la littérature fait état de rares cas de troubles digestifs, de réactions allergiques, de fatigue ou encore d'anxiété. Concernant la phototoxicité, due notamment à l'hypericine, elle n'est pas présente aux doses thérapeutiques habituelles, (225). Le millepertuis est connu pour être un important inducteur du cytochrome P450 3A4 et de la glycoprotéine P, conduisant à de nombreuses interactions médicamenteuses, en particulier avec des médicaments à marge thérapeutique étroite. C'est le cas de certains immunosuppresseurs comme la ciclosporine,

le tacrolimus et le sirolimus, certains anti-cancéreux comme l'imatinib et l'irinotécan, la digoxine, le vérapamil, les anti-vitamine K, certains anti-rétroviraux comme des inhibiteurs de la protéase et des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse, les contraceptifs oraux, ou encore avec la théophylline. Il sera ainsi contre-indiqué avec les médicaments précédents. A noter qu'il existe un risque de syndrome sérotoninergique avec certains anti-dépresseurs ou autres médicaments inhibant la recapture de sérotonine ou certains agonistes sérotoninergiques. Il sera évité chez la femme enceinte ou allaitante, (225).

A l'officine, on retrouve le millepertuis dans les spécialités Arkogélules® Millepertuis (extrait sec hydroalcoolique), Elusanes® Millepertuis (extrait sec hydroalcoolique), ou encore Millepertuis Super Diet® (extrait aqueux de Millepertuis).

2) Le Safran

Le Safran (*Crocus sativus* L.), est une plante herbacée de la famille des *Iridaceae*. Elle est pourvue d'une sorte de bulbe qui correspond à un rhizome assurant sa reproduction végétative. Elle possède une grande fleur bleue solitaire à 6 pétales, dont les stigmates, une fois séchés, constituent la précieuse épice, (230).

Les stigmates contiennent de la crocine, un caroténoïde dont l'étude des Prs Talaei A. et al., 2015, (231) révèle qu'elle est efficace comme adjuvant d'un traitement par ISRS dans la prise en charge de la dépression. En effet, des patients traités par un ISRS et des comprimés contenant de la crocine ont montré une baisse du score de l'inventaire de dépression de Beck par rapport au groupe témoin traité uniquement par un ISRS. Elle possède également des propriétés anxiolytiques puisque ces mêmes patients ont présenté une baisse du score de l'inventaire d'anxiété de Beck, (231). Il contient également du safranale, composé actif qui augmente le temps de nage (lors du test de la nage forcée) chez la souris, tout comme la crocine, cf [Figure 45](#), (232). De même, l'étude des Prs Karimi GH.R et al., (233) confirme que des extraits aqueux et éthylique de stigmates de *Crocus sativus* augmentent également le temps de nage chez la souris, (233).

Constituent	Animal	Doses	Results	References
Aqueous and ethanolic extract	Mice	(0.2–0.8 g/kg)	The aqueous and ethanolic extracts of stigma, reduced immobility time.	Hosseinzadeh et al., 2003
Aqueous and ethanolic extract , Crocin	Mice	(50–600 mg/kg)	Reduced immobility time and increased swimming time.	Hosseinzadeh et al., 2003
Aqueous and ethanolic extract ,Safranal	Mice	(0.15–0.5 mL/kg)	Reduced immobility time and increased swimming time.	Hosseinzadeh et al., 2003
Kaempferol	Mice	100 and 200 mg/kg	Reduced immobility behaviors	Hosseinzadeh et al., 2007

Figure 45: Efficacité d'extraits de *Crocus sativus* dans le traitement de la dépression chez un modèle murin, (232).

Concernant les effets indésirables, la littérature fait état de nausées, vomissements, diarrhées et de cas d'hémorragies. De rares cas de réactions allergiques sont également mentionnés. Cependant les extraits de safran semblent relativement bien tolérés aux doses thérapeutiques usuelles, (230). Même s'ils semblent peu toxiques (dose létale 50 de 1,6 g/kg par voie intrapéritonéale), (234), les extraits de stigmates seront déconseillés chez la femme enceinte et allaitante faute de données et de recul.

A l'officine, on trouve les stigmates de safran dans les spécialités Phytostandard® Rhodiole et Safran (extrait de stigmates de *Crocus sativus*), Saphren® (extrait de *Crocus sativus* titré en safranal) et Saframin® (extrait de *Crocus sativus* titré en safranal).

3) Le Mucuna

Le Mucuna (*Mucuna pruriens*) est une liane grimpante de la famille des *Fabaceae*. La partie utilisée correspond à la graine, (168).

La graine du Mucuna est riche en L-dopa (jusqu'à 6%), un précurseur de la dopamine, (168). L'étude des Prs Digvijay G. Rana et al., 2014, (235) met en évidence les propriétés anti-dépressives d'un extrait hydroalcoolique de graines de Mucuna par rapport au placebo (notamment par une augmentation du temps de nage lors du test de la nage forcée et des mouvements lors du test de suspension caudale). Cet effet semble médier par le système dopaminergique car inhibé par l'halopéridol et potentialisé par la bromocriptine, (235).

On la trouve dans la spécialité EPS MUCUNA de Phytoprevent® (extrait fluide standardisé de graines).

4) Autres plantes aux propriétés anti-dépressives

Dans les précédentes parties, nous avons noté que certaines des plantes étudiées possédaient également des propriétés anti-dépressives. C'est le cas du Coquelicot (*Papaver rhoeas*), de la Griffonia (*Griffonia simplicifolia*), de la Matricaire (*Matricaria recutita*), du Ginseng (*Panax Ginseng*) ou encore de la Rhodiola (*Rhodiola rosea*) : voir les études citées dans les paragraphes correspondants.

Il existe donc un large panel de plantes aux propriétés intéressantes, et un panel encore plus large de principes actifs pour la prise en charge de l'insomnie. Qu'ils interagissent avec le système gabaergique, sérotoninergique, dopaminergique, noradrénergique, ou encore avec les récepteurs à l'adénosine, les principes actifs isolés ne sont probablement pas seuls à participer aux propriétés de chaque plante. Ils ne sont que la partie émergée d'une variété plus importante de composés qui agissent en synergie. Ces plantes ont l'avantage d'être majoritairement bien tolérées et présentent peu d'effets indésirables, une faible toxicité, peu d'interactions et de contre-indications. Elles ont donc toute leur place dans la prise en charge de l'insomnie.

VI. Au final, quelle(s) plante(s)/spécialité(s) conseiller ? Quel avenir ?

Comme nous l'avons déjà suggéré, il est judicieux d'associer différentes plantes de sorte à compléter les propriétés de chacune, mais aussi d'identifier les facteurs et les symptômes qui interviennent dans l'insomnie du patient, de sorte à proposer la prise en charge phytothérapeutique la plus pertinente possible. On proposera donc, en plus d'une ou plusieurs plantes aux propriétés sédatives et/ou hypnotiques et/ou anxiolytiques le soir, une ou plusieurs plantes en cours de journée.

N.B. : Pour les effets indésirables, interactions et contre-indications, se référer aux parties correspondantes.

A. Quelle(s) plante(s)/spécialité(s) conseiller en cours de journée ?

Présence d'une composante dépressive :

- éveils en fin de nuit avec impossibilités de se rendormir, lever difficile, douloureux.
- humeur maussade, manque d'intérêt pour des activités appréciées, ruminations, mauvaise estime de soi.



Proposer une plante aux propriétés anti-dépressives.

Par exemple au choix, pendant 15 jours :

- Arkogélules® Millepertuis : 2 à 3 gélules par jour à répartir dans la journée.
- Phytostandard® Rhodiole et Safran : 2 comprimés le matin.
- Phytostandard® Griffonia: 2 comprimés le matin.
- EPS MUCUNA de Phytoprevent® : 5 ml, 1 à 2 fois/jour.

Insomnie avec répercussions sur la
journée, fatigue diurne



Proposer une plante aux propriétés psychostimulantes et/ou « adaptogènes » pour réduire la fatigue en cours de journée:

- Plantes psychostimulantes, au choix :
 - Elusanes® Maté : 1 gélule matin et midi.
 - Cupaline Arkogélule® (guarana) : 1 gélule, 3 fois par jour. Eviter en fin de journée.
 - Elusanes Starphyt® (kolatier et ginseng) : 1 gélule matin et midi.

Possible ajout de vitamine C :

- Arkogélules® Acérola : 1 gélule matin et midi.

Et/ou :

- Plantes adaptogènes, au choix :
 - Ginseng Arkogélules® : 2 gélules, matin et midi.
 - Naturactiv Rhodiola® : 1 gélule matin et midi.
 - Maca Arkogélules® : 1 gélule matin et midi.
- Si fatigue avec répercussions immunitaires, penser au ginseng :
 - Forte Pharma Vitalité 4G Dynamisant® (ginseng, guarana, gelée royale, gingembre) : 1 ampoule tous les matins.
 - Arkogélules® Ginseng : 2 gélules le matin et le midi.
- Si fatigue avec répercussions sur la libido, penser au gingembre :
 - Forte Pharma Vitalité 4G Dynamisant® (ginseng, guarana, gelée royale, gingembre) : 1 ampoule tous les matins.
 - Arkogélules® Gingembre : 2 gélules matin et midi pendant les repas.

Insomnie associée à un état
d'anxiété en cours de journée



Proposer une plante aux propriétés anxiolytiques et/ou « adaptogènes » pour réduire l'anxiété en cours de journée :

- Anxiolytiques :
 - Phytostandard® (mélisse) : 1 à 2 gélules par jour, 5 à 10 jours.
 - Ergycalm® (aubépine, ballote, mélisse) : 10 à 20 ml par jour dans ½ verre d'eau (75 ml), en dehors des repas.
 - Euphytose® (passiflore, aubépine, valériane, ballote) : 1 à 2 comprimés 3 fois/jour.
 - Anxemil® (passiflore) : 1 ou 2 comprimés, matin et soir.
- « Adaptogènes » :
 - Ginseng Arkogélules® : 2 gélules, matin et midi.
 - Naturactiv® Rhodiola : 1 gélule matin et midi.
 - Maca Arkogélules® : 1 gélule matin et midi.
- Si troubles de l'éréthisme cardiaque, penser à l'aubépine :
 - Cardiocalm® (aubépine seule) : 1 à 2 comprimés par prise, 3 fois par jour.
 - Omezelis® (aubépine + mélisse) : 2 comprimés 1 à 3 fois par jour avant les repas.
 - Sympathyl® (aubépine + eschscholtzia) : 2 comprimés matin et 2 soir.
- Si anxiété en période d'examen, penser au bacopa (améliore les fonctions cognitives, anxiolytique) :
 - Bacopa Arkogélules® : 2 gélules matin et soir.

B. Quelle(s) plante(s)/spécialité(s) conseiller le soir ?

Il est judicieux d'associer différentes plantes de sorte à cumuler différentes propriétés et différents mécanismes d'action. Certaines spécialités renferment ainsi plusieurs plantes dont les propriétés hypnotiques, anxiolytiques et/ou sédatives se complètent :

- Euphytose® (passiflore, aubépine, valériane, ballote) : 1 comprimé au repas du soir + 1 comprimé au coucher (adulte).
- Dormicalm® (valériane, mélisse, passiflore) : 2 comprimés, 30 min avant le coucher. La prise peut être renouvelée si nécessaire.
- Phytostandard® (eschscholtzia, valériane) : Prendre 1 comprimé, à avaler une demi-heure avant le coucher puis 2 comprimés au coucher.
- Cyclamax® (valériane, mélisse, passiflore, houblon) : 2 gélules au cours du dîner avec un verre d'eau.

On peut également proposer une spécialité associant des plantes avec d'autres « principes actifs » tels que de la mélatonine, du magnésium, du L-tryptophane, du 5-hydroxytryptophane, des vitamines du groupe B, ou encore des huiles essentielles, de la vitamine E ou des phospholipides:

- Euphytose® nuit (passiflore + mélatonine) : 1 comprimé à prendre entre 30 min et 1h avant le coucher.
- Arkorelax® sommeil (valériane, passiflore, houblon, mélisse, eschscholtzia + mélatonine, vitamine B6) : 1 comprimé 30 min avant le coucher.
- Novanuit® triple action (passiflore, eschscholtzia, mélisse + mélatonine, vitamine B6) : 2 gélules par jour, 30 minutes à 1 heure avant le coucher.
- Somniplex® (mélisse, griffonia titré à 20% de L-5-hydroxytryptophane, eschscholtzia + magnésium, vitamines B6 et B3) : Prendre 2 comprimés le soir au coucher.
- Noctima® (valériane + magnésium, ovophospholipides, L-tryptophane, vitamine E) : 2 gélules le soir après le repas.
- Optinuit® Nutreov (passiflore, houblon, eschscholtzia + L-Tryptophane) : 1 comprimé une heure après le dîner.
- SomActif® (mélisse + 5-hydroxytryptophane, huile essentielle de lavande fine et de mandarine, mélatonine, magnésium, vitamine B6): Prendre 1 à 2 gélules par jour, au coucher.

C. L'avenir : vers de nouvelles plantes ?

Toutes les plantes citées précédemment ne sont pas les seules à posséder des propriétés aussi intéressantes dans la prise en charge de l'insomnie. Certaines plantes n'étant actuellement pas utilisées dans nos officines françaises ont déjà fait l'objet d'études. C'est le cas du Glaïeul sauvage (*Gladiolus dalenii*) qui est traditionnellement utilisé en Afrique pour traiter l'épilepsie. Son macérat exerce une activité sédative, réduit le délai d'endormissement et augmente la durée de sommeil chez les souris (par rapport au diazépam seul), (238). C'est également le cas de l'extrait éthanolique obtenu à partir d'arbre à soie (*Albizia julibrissin*), (239). Il y a donc encore un important potentiel de nouvelles spécialités phytothérapeutiques à venir en France.

Conclusion

Qu'il s'agisse des médecines perses, chinoises et européennes ou encore d'autres médecines traditionnelles, la prise en charge de l'insomnie est une préoccupation très ancienne. Elle est aujourd'hui dans notre société moderne un problème majeur de santé publique. Sa prise en charge passe souvent par des traitements pharmacologiques certes efficaces, mais qui sont pourvus d'effets indésirables à court, moyen et long terme. Or nous avons vu qu'il existe un vaste arsenal thérapeutique et autant d'alternatives à sa prise en charge. La phytothérapie y occupant une place primordiale.

Au cours de la rédaction de cette thèse, nous nous sommes efforcés de regrouper les principales drogues végétales utilisées et de confirmer les propriétés qui leur sont traditionnellement attribuées. Nous avons ainsi compilé un grand nombre d'études scientifiques qui ont permis de citer de nombreux principes actifs, mécanismes d'action, et de confirmer l'efficacité de tel ou tel extrait de drogue végétale. Nous avons aussi regroupé les effets indésirables, cas de toxicité, interactions et contre-indications cités dans la littérature. De plus cette étude s'est étendue aux drogues permettant de traiter des facteurs importants souvent associés à l'insomnie : anxiété, dépression ou encore fatigue diurne. Le pharmacien d'officine pourra donc trouver ici, lorsqu'il est opportun de conseiller la phytothérapie, un outil pour choisir au mieux la ou les spécialités à conseiller. Etant souvent sollicité par sa patientèle ou amené à délivrer des médicaments à visée hypnotique, il pourra par un bref questionnaire mieux les orienter vers cette alternative.

A toutes ces plantes d'usages traditionnels connues et utilisées en France s'ajoutent les plantes auxquelles aucune étude scientifique ne fait référence. Il existe probablement de nombreuses cultures utilisant des drogues végétales pour lesquelles les publications scientifiques font défauts. C'est d'ailleurs ici que se trouve tout l'intérêt d'une discipline comme l'ethnopharmacologie qui va encore enrichir la littérature et ouvrir de nouvelles perspectives phytothérapeutiques pour la prise en charge de l'insomnie.

Annexes

Annexe 1 : Les règles d'or du bon dormeur. INPES. (240)



apprenez à connaître vos besoins. Notez vos horaires de sommeil lors d'une période de vacances par exemple : êtes-vous plutôt du soir ou du matin, gros dormeur ou petit dormeur ? Tentez de respecter votre rythme et d'aménager pour vous-même un espace propice au sommeil.

maintenez des horaires de sommeil les plus réguliers possibles, en particulier pour le lever.

aménagez votre réveil pour être plus en forme : douche, petit déjeuner, lumière, etc.

Soyez attentif aux signes du sommeil : bâillement, paupières lourdes, étirements, yeux qui picotent, etc. L'organisme vous indique qu'il est l'heure de se mettre au repos. Ne résistez pas à la fatigue, allez au lit.

Évitez les excitants le soir : café, thé, vitamine C, sodas à la caféine, cigarettes, etc.

Évitez les repas trop copieux le soir et l'abus d'alcool au dîner.

arrêtez le sport ainsi que toute activité très stimulante une heure avant de vous coucher.

tisane, lait tiède, lecture, prières, techniques de relaxation, etc., à chacun ses rituels pour se préparer à dormir. En répétant ces mêmes gestes, vous vous conditionnez au sommeil et cela permet de raccourcir la durée d'endormissement.

Créez un environnement calme et apaisant où il fait bon dormir : pièce aérée chaque jour, si possible bien isolée, calme, température autour de 18-20 °C, bonne literie, etc.

Évitez les stimulations auditives, visuelles (luminosité, veilleuses) ou intellectuelles fortes. Le lit devrait être l'endroit réservé au sommeil et à l'intimité.

TÉLÉVISION ET SOMMEIL FONT-ILS BON MÉNAGE ?

La télévision se distingue de l'ordinateur par la moindre proximité de l'écran et le caractère passif du téléspectateur mais elle est tout de même souvent déconseillée pour l'endormissement. En effet, bien que beaucoup expérimentent son effet « somnifère », elle peut nuire au sommeil notamment dans deux situations :

- ceux qui la regardent depuis leur lit après s'être préparés pour la nuit (en pyjama, toilette faite, etc.) peuvent s'endormir devant puis se réveiller à la faveur d'un changement de son (générique de fin du film ou publicités). Ils doivent donc se relever pour aller éteindre le poste. On peut alors leur conseiller de penser à le programmer pour qu'il s'arrête automatiquement ou de se munir de la télécommande ;
- ceux qui la regardent depuis leur canapé et s'endorment involontairement devant sans s'être préparés pour la nuit se réveilleront souvent quelques heures plus tard et devront donc aussi se relever pour éventuellement dîner, se mettre en pyjama, se laver, préparer leur affaires du lendemain, aller au lit, etc.



Agenda de votre sommeil

NOM : PRÉNOM :

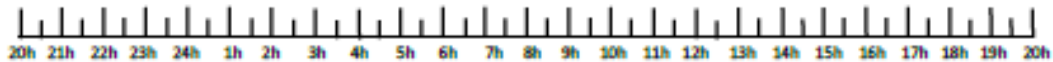
Date de naissance :/...../..... Date de ce jour :/...../.....

Marquez d'un trait vertical l'heure d'extinction de la lumière et l'heure du lever.
Hachurez les moments où vous avez dormi en laissant en blanc les moments où vous étiez éveillé.

Temps de sommeil Jour de repos : |__| h |__|



Temps de sommeil Jour de travail : |__| h |__|



Mettez un trait vertical sur la ligne à l'endroit qui vous paraît le mieux correspondre à votre état.

Lors de votre dernière nuit, votre sommeil a-t-il été ?

Excellent _____ Très mauvais

Au réveil :

Vous sentiez-vous lucide ?

Pas du tout _____ Particulièrement

Etiez-vous dynamique ?

Très _____ Pas du tout

Ce soir au travail :

Vous sentez-vous en forme pour faire vos activités ?

Particulièrement en forme _____ Pas du tout

Par rapport à d'habitude, avez-vous eu envie de faire aujourd'hui ?

Moins de choses _____ Plus de choses

Comment vous sentez-vous dans vos relations avec les collègues aujourd'hui ?

Très bien _____ Très mal

Échelle cognitive d'attachement aux benzodiazépines
(attribuer 1 point en cas de réponse « vrai »,
sauf question 10 = 1 point en cas de réponse « faux »)

Les questions ci-dessous concernent certaines idées que vous pouvez avoir sur les médicaments **tranquillisants** et/ou **somnifères** que vous prenez.

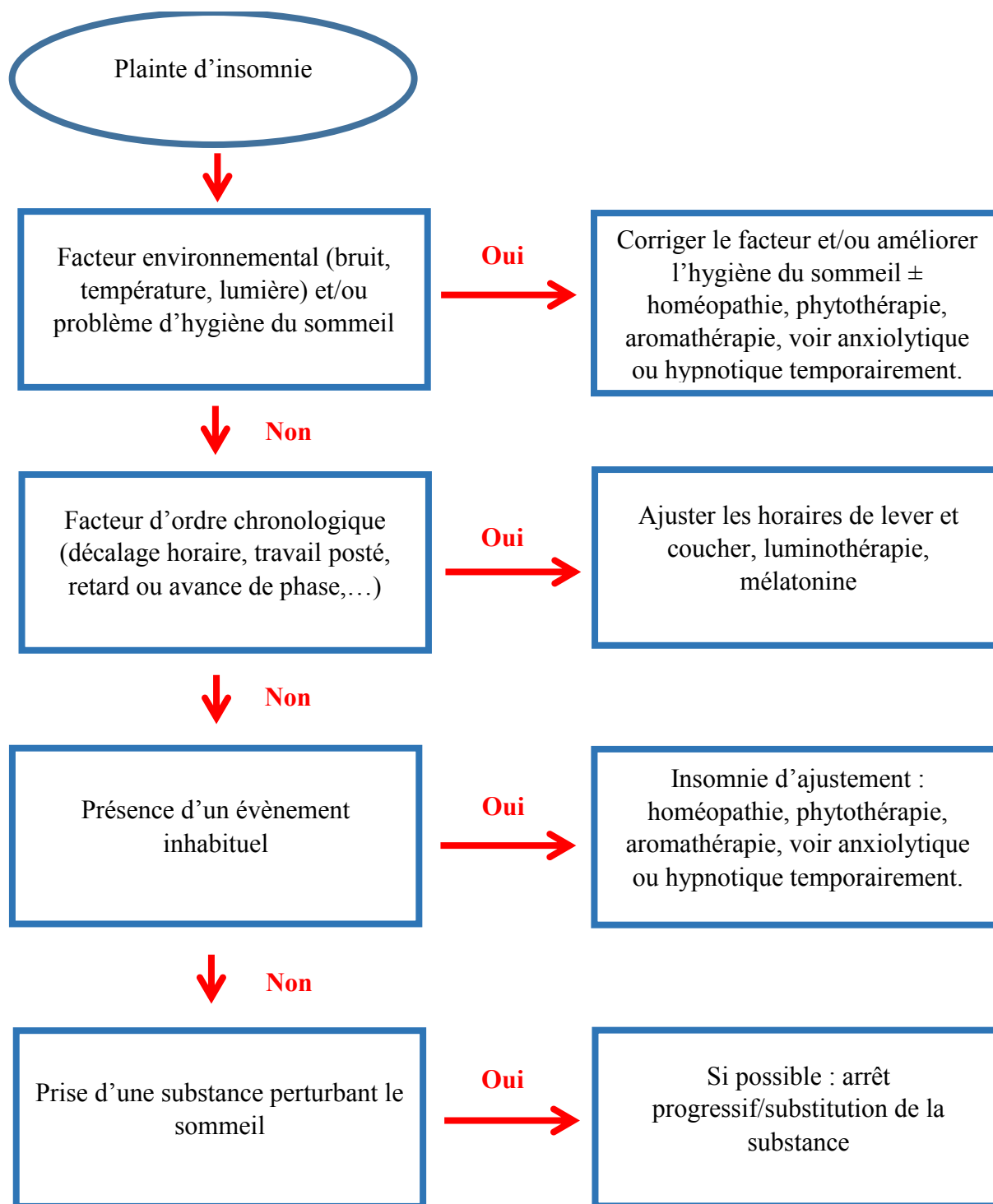
Si une proposition correspond à ce que vous pensez, cochez la case « vrai » ; cochez la case « faux » dans le cas contraire.

Il est indispensable de répondre à **toutes** les propositions avec **une seule** réponse « vrai » ou « faux », même si vous n'êtes pas très sûr(e) de votre réponse.

Nom du médicament concerné :

		Vrai	Faux
1.	Où que j'aille, j'ai besoin d'avoir ce médicament avec moi.....	☐ 1	☐ 0
2.	Ce médicament est pour moi comme une drogue	☐ 1	☐ 0
3.	Je pense souvent que je ne pourrai jamais arrêter ce médicament...	☐ 1	☐ 0
4.	J'évite de dire à mes proches que je prends ce médicament.....	☐ 1	☐ 0
5.	J'ai l'impression de prendre beaucoup trop de ce médicament.....	☐ 1	☐ 0
6.	J'ai parfois peur à l'idée de manquer de ce médicament.....	☐ 1	☐ 0
7.	Lorsque j'arrête ce médicament, je me sens très malade.....	☐ 1	☐ 0
8.	Je prends ce médicament parce que je ne peux plus m'en passer.	☐ 1	☐ 0
9.	Je prends ce médicament parce que je vais mal quand j'arrête.....	☐ 1	☐ 0
10.	Je ne prends ce médicament que lorsque j'en ressens le besoin.....	☐ 0	☐ 1

*Annexe 4: Arbre décisionnel pour la prise en charge des troubles du sommeil à l'officine,
(91)*



(241)



Présence d'une pathologie
physique

Oui



Prise en charge de la pathologie, si
période de poussée : hypnotique
temporairement



Non

Suspicion d'apnée du sommeil ou
d'un syndrome des jambes sans
repos

Oui



Orientation vers un centre du
sommeil



Non

Présence d'une pathologie mentale

Oui



Prise en charge de la pathologie,
thérapie cognitivo-
comportementale, sophrologie,
yoga, méditation, hypnotique
temporairement



Non

Hypervigilance, forte activité
mentale

Oui



Insomnie psychophysiologique :
thérapie cognitivo-
comportementale, sophrologie,
yoga, méditation, hypnotique
temporairement.

Bibliographie

1. Les Français et leur sommeil - dp080310.pdf [Internet]. [cité 8 déc 2015]. Disponible sur: <http://www.inpes.sante.fr/70000/dp/08/dp080310.pdf>
2. Lie JD, Tu KN, Shen DD, Wong BM. Pharmacological Treatment of Insomnia. *Pharm Ther*. nov 2015;40(11):759-71.
3. L A, N E, A G. Cerebral states during sleep, as studied by human brain potentials. *J Exp Psychol*. 1937;21(2):127-44.
4. Dement W, Kleitman N. Cyclic variations in EEG during sleep and their relation to eye movements, body motility, and dreaming. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. nov 1957;9(4):673-90.
5. Colten HR, Altevogt BM, Research I of M (US) C on SM and. *Sleep Physiology*. 2006 [cité 16 déc 2015]; Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK19956/>
6. Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Katz LC, LaMantia A-S, McNamara JO, et al. *Stages of Sleep*. 2001 [cité 14 févr 2016]; Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK10996/>
7. Lechevalier B, Eustache F, Viader F. *Traité de neuropsychologie clinique* [Internet]. De Boeck Supérieur; 2008. 1056, page consultée: 229 p. Disponible sur: https://books.google.fr/books?id=I7eDwIoC_pMC&pg=PA229&lpg=PA229&dq=ondes+theta+alpha+stade+1+sommeil+lent&source=bl&ots=rflw7cY5L&sig=NfzIX4jqwgKiA_X6eDJ0u1PGoII&hl=fr&sa=X&ved=0ahUKEwiy2MmNzvfKAhVBSxoKHapWDwwQ6AEIJzAC#v=onepage&q=ondes%20theta%20alpha%20stade%201%20sommeil%20lent&f=false
8. Gais S, Mölle M, Helms K, Born J. Learning-dependent increases in sleep spindle density. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 1 août 2002;22(15):6830-4.
9. Smith C, Lapp L. Increases in number of REMS and REM density in humans following an intensive learning period. *Sleep*. août 1991;14(4):325-30.
10. Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Katz LC, LaMantia A-S, McNamara JO, et al. *Physiological Changes in Sleep States*. 2001 [cité 15 févr 2016]; Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK10916/>
11. Tank J, Diedrich A, Hale N, Niaz FE, Furlan R, Robertson RM, et al. Relationship between blood pressure, sleep K-complexes, and muscle sympathetic nerve activity in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. juill 2003;285(1):R208-214.
12. Mulcahy D, Wright C, Sparrow J, Cunningham D, Curcher D, Purcell H, et al. Heart rate and blood pressure consequences of an afternoon SIESTA (Snooze-Induced Excitation of Sympathetic Triggered Activity). *Am J Cardiol*. 1 mars 1993;71(7):611-4.

13. Somers VK, Dyken ME, Mark AL, Abboud FM. Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. *N Engl J Med*. 4 févr 1993;328(5):303-7.
14. Trinder J, Kleiman J, Carrington M, Smith S, Breen S, Tan N, et al. Autonomic activity during human sleep as a function of time and sleep stage. *J Sleep Res*. déc 2001;10(4):253-64.
15. Douglas NJ, White DP, Pickett CK, Weil JV, Zwillich CW. Respiration during sleep in normal man. *Thorax*. nov 1982;37(11):840-4.
16. Sowho M, Amatoury J, Kirkness JP, Patil SP. Sleep and respiratory physiology in adults. *Clin Chest Med*. sept 2014;35(3):469-81.
17. Sharma S, Kavuru M. Sleep and Metabolism: An Overview. *Int J Endocrinol* [Internet]. 2010 [cité 17 févr 2016];2010. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2929498/>
18. Madsen PL, Schmidt JF, Wildschjødtz G, Friberg L, Holm S, Vorstrup S, et al. Cerebral O2 metabolism and cerebral blood flow in humans during deep and rapid-eye-movement sleep. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. juin 1991;70(6):2597-601.
19. Madsen PL, Holm S, Vorstrup S, Friberg L, Lassen NA, Wildschjødtz G. Human regional cerebral blood flow during rapid-eye-movement sleep. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab*. mai 1991;11(3):502-7.
20. Takahashi Y, Kipnis DM, Daughaday WH. Growth hormone secretion during sleep. *J Clin Invest*. sept 1968;47(9):2079-90.
21. Dawson D, Encel N. Melatonin and sleep in humans. *J Pineal Res*. août 1993;15(1):1-12.
22. Chronobiologie, les 24 heures chrono de l'organisme [Internet]. [cité 22 févr 2016]. Disponible sur: <http://www.inserm.fr/index.php/layout/set/print/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/chronobiologie-les-24-heures-chrono-de-l-organisme>
23. Dardente H, Cermakian N. Les noyaux suprachiasmatiques : une horloge circadienne composée. *MS Médecine Sci*. 2005;21(1):66-72.
24. Delaunay F, Laudet V. Rythme circadien: des horloges dans les organes périphériques et dans des fibroblastes en culture. 1998 [cité 22 févr 2016]; Disponible sur: <http://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/919>
25. Challamel M-J, Clarisse R, Lévi F, Laumon B, Testu F, Touitou Y, et al. Rythmes de l'enfant: de l'horloge biologique aux rythmes scolaires. 2001 [cité 22 févr 2016]; Disponible sur: <http://lara.inist.fr/handle/2332/1319>
26. Patil SP, Schneider H, Schwartz AR, Smith PL. Adult obstructive sleep apnea: pathophysiology and diagnosis. *Chest*. juill 2007;132(1):325-37.

27. GUIDE DE PRATIQUE - guide-de-pratique-insomnie-final-21sept-2013.pdf [Internet]. [cité 24 févr 2016]. Disponible sur: <https://tccmontreal.files.wordpress.com/2014/01/guide-de-pratique-insomnie-final-21sept-2013.pdf>
28. Roth T. Insomnia: Definition, Prevalence, Etiology, and Consequences. *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med*. 15 août 2007;3(5 Suppl):S7-10.
29. Phillips B, Mannino DM. Do Insomnia Complaints Cause Hypertension or Cardiovascular Disease? *J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med*. 15 août 2007;3(5):489-94.
30. Shan Z, Ma H, Xie M, Yan P, Guo Y, Bao W, et al. Sleep duration and risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care*. mars 2015;38(3):529-37.
31. Patel SR, Hu FB. Short sleep duration and weight gain: a systematic review. *Obes Silver Spring Md*. mars 2008;16(3):643-53.
32. Prévalence et facteurs sociodémographiques associés à l'insomnie et au temps de sommeil en France (15-85 ans). Enquête Baromètre santé 2010 de l'Inpes, France - prevalence-insomnie.pdf [Internet]. [cité 8 déc 2015]. Disponible sur: <http://www.inpes.sante.fr/Barometres/barometre-sante-2010/pdf/prevalence-insomnie.pdf>
33. Dollander M. [Etiology of adult insomnia]. *L'Encéphale*. déc 2002;28(6 Pt 1):493-502.
34. Colten HR, Altevogt BM, Research I of M (US) C on SM and. Extent and Health Consequences of Chronic Sleep Loss and Sleep Disorders. 2006 [cité 22 déc 2015]; Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK19961/>
35. Vgontzas AN, Bixler EO, Lin HM, Prolo P, Mastorakos G, Vela-Bueno A, et al. Chronic insomnia is associated with nyctohemeral activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab*. août 2001;86(8):3787-94.
36. Mai E, Buysse DJ. Insomnia: Prevalence, Impact, Pathogenesis, Differential Diagnosis, and Evaluation. *Sleep Med Clin*. 2008;3(2):167-74.
37. Vetter J. Poison hemlock (*Conium maculatum* L.). *Food Chem Toxicol Int J Publ Br Ind Biol Res Assoc*. sept 2004;42(9):1373-82.
38. Street RA, Sidana J, Prinsloo G. *Cichorium intybus*: Traditional Uses, Phytochemistry, Pharmacology, and Toxicology. *Evid-Based Complement Altern Med ECAM* [Internet]. 2013 [cité 29 févr 2016];2013. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3860133/>
39. Wesołowska A, Nikiforuk A, Michalska K, Kisiel W, Chojnacka-Wójcik E. Analgesic and sedative activities of lactucin and some lactucin-like guaianolides in mice. *J Ethnopharmacol*. 19 sept 2006;107(2):254-8.
40. Petramfar P, Zarshenas MM, Moein M, Mohagheghzadeh A. Management of insomnia in traditional Persian medicine. *Forsch Komplementärmedizin* 2006. 2014;21(2):119-25.

41. Yeung W-F, Chung K-F, Poon MM-K, Ho FY-Y, Zhang S-P, Zhang Z-J, et al. Chinese herbal medicine for insomnia: a systematic review of randomized controlled trials. *Sleep Med Rev.* déc 2012;16(6):497-507.
42. Sarris J. Chinese herbal medicine for sleep disorders: Poor methodology restricts any clear conclusion. *Sleep Med Rev.* 1 déc 2012;16(6):493-5.
43. SCDMED_T_2008_SANNER_ALEXANDRE.pdf [Internet]. [cité 14 mars 2016]. Disponible sur: http://docnum.univ-lorraine.fr/public/SCDMED_T_2008_SANNER_ALEXANDRE.pdf
44. Peng WH, Hsieh MT, Lee YS, Lin YC, Liao J. Anxiolytic effect of seed of *Ziziphus jujuba* in mouse models of anxiety. *J Ethnopharmacol.* oct 2000;72(3):435-41.
45. Singhuber J, Baburin I, Kählig H, Urban E, Kopp B, Hering S. GABA(A) receptor modulators from Chinese herbal medicines traditionally applied against insomnia and anxiety. *Phytomedicine Int J Phytother Phytopharm.* 15 févr 2012;19(3-4):334-40.
46. Nuki G. Colchicine: its mechanism of action and efficacy in crystal-induced inflammation. *Curr Rheumatol Rep.* juill 2008;10(3):218-27.
47. théorie des signatures | [Books of] Dante [Internet]. [cité 27 mars 2016]. Disponible sur: <https://booksofdante.wordpress.com/tag/theorie-des-signatures/>
48. Microsoft Word - 5. Boutroue.doc - 5_Boutroue.pdf [Internet]. [cité 3 janv 2016]. Disponible sur: http://www.paris-sorbonne.fr/IMG/pdf/5_Boutroue.pdf
49. Bases théoriques - Médecine Traditionnelle Européenne [Internet]. [cité 27 mars 2016]. Disponible sur: <http://www.m-t-e.fr/bases-th%C3%A9oriques/>
50. Sylvie Tribut Astrologue » Paracelse mit au point la Théorie des signatures [Internet]. [cité 27 mars 2016]. Disponible sur: <http://www.sylvie-tribut-astrologue.com/tag/paracelse-mit-au-point-la-theorie-des-signatures/>
51. Etat des lieux en 2013 de la consommation des benzodiazépines en France - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 28 mars 2016]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Etat-des-lieux-en-2013-de-la-consommation-des-benzodiazepines-en-France-Point-d-Information>
52. Consommation en Europe: position de la France - <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/2072/?sequence=5> [Internet]. [cité 28 mars 2016]. Disponible sur: <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/2072/?sequence=5>
53. Microsoft Word - QR_Benzos_VDEF.doc - question-reponses_benzos.pdf [Internet]. [cité 1 avr 2016]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-09/question-reponses_benzos.pdf

54. New evidence on benzodiazepine use and falls: the time factor [Internet]. [cité 1 avr 2016]. Disponible sur: <https://ageing.oxfordjournals.org/content/25/4/273.full.pdf>
55. La santé, naturellement. Arkopharma 2009 [Internet]. [cité 2 avr 2016]. Disponible sur: http://www.arkopharma.fr/docs/annuel_fr_2009.pdf
56. These - BUPHA_T_2013_TOMBA_JEROME.pdf [Internet]. [cité 4 avr 2016]. Disponible sur: http://docnum.univ-lorraine.fr/public/BUPHA_T_2013_TOMBA_JEROME.pdf
57. Le pharmacien et les plantes. Les cahiers de l'ordre national des pharmaciens. [Internet]. [cité 15 avr 2016]. Disponible sur: [file:///C:/Users/MICHAEL/Downloads/CTOP005_WEB_OK%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/MICHAEL/Downloads/CTOP005_WEB_OK%20(1).pdf)
58. These. Le médicament à base de plantes en Europe. Statut, enregistrement, contrôles. [Internet]. [cité 15 avr 2016]. Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00936734/document>
59. L'hygiène du sommeil - Centre d'investigation et de recherche sur le sommeil - CHUV [Internet]. [cité 15 avr 2016]. Disponible sur: http://www.chuv.ch/sommeil/cirs-hygiene_du_sommeil.htm
60. Royant-Parola D. Insomnie, hygiène du sommeil [Internet]. [cité 15 avr 2016]. Disponible sur: <http://www.reseau-morphee.net/page10427.asp>
61. THESE SANDRINE OUHAYOUN.pdf Etude de pratique sur les alternatives thérapeutiques médicamenteuses aux benzodiazépines et apparentés prescrites dans l'insomnie par les médecins généralistes en Midi - Pyrénées [Internet]. [cité 18 avr 2016]. Disponible sur: <http://theseimg.fr/1/sites/default/files/THESE%20SANDRINE%20OUHAYOUN.pdf>
62. Naudé DF, Stephanie Couchman IM, Maharaj A. Chronic primary insomnia: efficacy of homeopathic simillimum. Homeopathy J Fac Homeopathy. janv 2010;99(1):63-8.
63. Harrison CC, Solomon EM, Pellow J. The effect of a homeopathic complex on psychophysiological onset insomnia in males: a randomized pilot study. Altern Ther Health Med. oct 2013;19(5):38-43.
64. Microsoft Word - TROUBLES DU SOMMEIL.doc - troubles_du_sommeil-2.pdf [Internet]. [cité 16 avr 2016]. Disponible sur: http://www.hsf-france.com/IMG/pdf/troubles_du_sommeil-2.pdf
65. D. Vital Durand, C. Le Jeunne. Dorosz Guide pratique des médicaments. Maloine.
66. Relax & sommeil - Phytosun [Internet]. Phytosun Belgique. [cité 18 avr 2016]. Disponible sur: <http://www.phytosun.be>
67. Pranarôm I Nos produits [Internet]. [cité 19 avr 2016]. Disponible sur: <http://www.pranarom.com/fr/nos-produits/cat-sommeil-et-stress>

68. BUPHA_T_2014_PIERRON_CHARLES.pdf Les huiles essentielles et leurs expérimentations dans les services hospitaliers de France : exemples d'applications en gériatrie- gérontologie et soins palliatifs [Internet]. [cité 19 avr 2016]. Disponible sur: http://docnum.univ-lorraine.fr/public/BUPHA_T_2014_PIERRON_CHARLES.pdf
69. Laurent Duval 2012 Thèse docteur en pharmacie: Les huiles essentielles à l'officine [Internet]. [cité 19 avr 2016]. Disponible sur: <http://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00713158/document>
70. Lis-Balchin M. Possible health and safety problems in the use of novel plant essential oils and extracts in aromatherapy. *J R Soc Promot Health*. déc 1999;119(4):240-3.
71. MARRADES C. THESE Camille MARRADES 2008 Oligo-éléments et santé: Le conseil à l'officine. [Faculté de pharmacie de Nantes]: Université de Nantes; 2008.
72. pharmacies.fr LM des. Mélatonine : exonérée jusqu'à 1 mg par prise - 15/09/2015-Actu- Le Moniteur des pharmacies.fr [Internet]. Le Moniteur des pharmacie.fr. [cité 24 avr 2016]. Disponible sur: <http://www.lemoniteurdespharmacies.fr/actu/actualites/actus-medicaments/150915-melatonine-exoneree-jusqu-a-1-mg-par-prise.html>
73. Cao H, Pan X, Li H, Liu J. Acupuncture for treatment of insomnia: a systematic review of randomized controlled trials. *J Altern Complement Med N Y N*. nov 2009;15(11):1171-86.
74. Gooneratne NS. Complimentary and Alternative Medicine for Sleep Disturbances in Older Adults. *Clin Geriatr Med*. févr 2008;24(1):121-viii.
75. Martires J, Zeidler M. The value of mindfulness meditation in the treatment of insomnia. *Curr Opin Pulm Med*. nov 2015;21(6):547-52.
76. Sobana R, Parthasarathy S, Duraisamy, Jaiganesh K, Vadivel S. The Effect of Yoga Therapy on Selected Psychological Variables Among Male Patients with Insomnia. *J Clin Diagn Res JCDR*. janv 2013;7(1):55-7.
77. Manjunath NK, Telles S. Influence of Yoga and Ayurveda on self-rated sleep in a geriatric population. *Indian J Med Res*. mai 2005;121(5):683-90.
78. Guide des traitements comportementaux et cognitifs de l'insomnie de l'adulte. [guide_insomnie.pdf](#) [Internet]. [cité 26 avr 2016]. Disponible sur: http://www.bichat-larib.com/source/docs/guide_insomnie.pdf
79. Prise en charge du patient adulte se plaignant d'insomnie en médecine générale. Recommandations. RPC SFTG Insomnie - Reco Version finale MEL 1ère relecture... - [rpc_sftg_insomnie_-_recommandations.pdf](#) [Internet]. [cité 26 avr 2016]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/rpc_sftg_insomnie_-_recommandations.pdf
80. CENTRE DU SOMMEIL ET DE LA VIGILANCE - HÔTEL-DIEU PARIS [Internet]. [cité 30 avr 2016]. Disponible sur: <http://www.sommeil-vigilance.fr/>

81. Mélatonine, agonistes mélatoninergiques et luminothérapie dans les troubles du sommeil et du décalage horaire. These 2011. Céline MENARD. [Internet]. [cité 30 avr 2016]. Disponible sur: <file:///C:/Users/MICHAEL/Downloads/menardPH11.pdf>
82. Fédération Française de Sophrologie - Accueil [Internet]. [cité 1 mai 2016]. Disponible sur: <http://www.federation-sophrologie.org/>
83. Haute Autorité de Santé - Troubles du sommeil : stop à la prescription systématique de somnifères chez les personnes âgées [Internet]. [cité 2 mai 2016]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1299994/fr/troubles-du-sommeil-stop-a-la-prescription-systematique-de-somniferes-chez-les-personnes-agees
84. Arrêt des BZD - Echelle ECAB - arret_des_bzd_-_echelle_ecab.pdf [Internet]. [cité 2 mai 2016]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/arret_des_bzd_-_echelle_ecab.pdf
85. CHU Montpellier- NLmedecins092007.doc - Les risques des plantes medicinales.pdf [Internet]. [cité 15 mai 2016]. Disponible sur: http://wwwold.chu-montpellier.fr/publication/inter_pub/R522/A7288/Lesrisquesdesplantesmedicinales.pdf
86. EUPHYTOSE Haute Autorité de Santé. Réévaluation du service médical rendu. [Internet]. [cité 15 mai 2016]. Disponible sur: <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct032047.pdf>
87. Risques liés à l'utilisation du millepertuis - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 21 mai 2016]. Disponible sur: <http://www.ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communique-Points-presse/Risques-lies-a-l-utilisation-du-millepertuis>
88. Chuang C-H, Doyle P, Wang J-D, Chang P-J, Lai J-N, Chen P-C. Herbal medicines used during the first trimester and major congenital malformations: an analysis of data from a pregnancy cohort study. *Drug Saf.* 2006;29(6):537-48.
89. Marcus DM, Snodgrass WR. Do no harm: avoidance of herbal medicines during pregnancy. *Obstet Gynecol.* mai 2005;105(5 Pt 1):1119-22.
90. Les interactions entre plantes et médicaments. These pharmacie NAVARETTE Sandra et SAUSSAYS Charline. Faculté de Grenoble. 2011. [Internet]. [cité 28 mai 2016]. Disponible sur: <http://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00641779/document>
91. GELOT P-A. Etude de Valeriana officinalis et actualisation des connaissances. [Faculté de pharmacie de Nantes]: Université de Nantes;
92. ARNAL-SCHNEBELEN B, GOETZ P, GRASSART E, Et al. Phytothérapie: la santé par les plantes. Sélection Reader's Digest; (Santé référence).
93. GRUNWALD J, JANICKE C. Guide de la phytothérapie. Marabout; (Médecine naturelle).

94. Yuan C-S, Mehendale S, Xiao Y, Aung HH, Xie J-T, Ang-Lee MK. The gamma-aminobutyric acidergic effects of valerian and valerenic acid on rat brainstem neuronal activity. *Anesth Analg*. févr 2004;98(2):353-358, table of contents.
95. Khom S, Baburin I, Timin E, Hohaus A, Trauner G, Kopp B, et al. Valerenic acid potentiates and inhibits GABA(A) receptors: molecular mechanism and subunit specificity. *Neuropharmacology*. juill 2007;53(1):178-87.
96. Mécanismes d'action cellulaires et physiologiques des composés de la mélisse (*Melissa officinalis* L.) et de la valériane (*Valeriana officinalis* L.) - 418F.pdf [Internet]. [cité 8 juin 2016]. Disponible sur: <http://dune.univ-angers.fr/fichiers/20060226/2011PPHA418/fichier/418F.pdf>
97. Dietz BM, Mahady GB, Pauli GF, Farnsworth NR. Valerian extract and valerenic acid are partial agonists of the 5-HT_{5a} receptor in vitro. *Brain Res Mol Brain Res*. 18 août 2005;138(2):191-7.
98. Del Valle-Mojica LM, Ayala-Marín YM, Ortiz-Sanchez CM, Torres-Hernández BA, Abdalla-Mukhaimer S, Ortiz JG. Selective Interactions of *Valeriana officinalis* Extracts and Valerenic Acid with [³H]Glutamate Binding to Rat Synaptic Membranes. *Evid-Based Complement Altern Med ECAM*. 2011;2011:403591.
99. Lacher SK, Mayer R, Sichardt K, Nieber K, Müller CE. Interaction of valerian extracts of different polarity with adenosine receptors: identification of isovaltrate as an inverse agonist at A₁ receptors. *Biochem Pharmacol*. 15 janv 2007;73(2):248-58.
100. Granger RE, Campbell EL, Johnston GAR. (+)- And (-)-borneol: efficacious positive modulators of GABA action at human recombinant $\alpha 1\beta 2\gamma 2\text{L}$ GABA(A) receptors. *Biochem Pharmacol*. 1 avr 2005;69(7):1101-11.
101. Pubchem. Borneol | C₁₀H₁₈O - PubChem [Internet]. [cité 13 juin 2016]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Borneol#section=Top>
102. Aoshima H, Hamamoto K. Potentiation of GABA_A receptors expressed in *Xenopus* oocytes by perfume and phytoncid. *Biosci Biotechnol Biochem*. avr 1999;63(4):743-8.
103. Bogacz A, Mrozikiewicz PM, Karasiewicz M, Bartkowiak-Wieczorek J, Majchrzycki M, Mikolajczak PL, et al. The Influence of Standardized *Valeriana officinalis* Extract on the CYP3A1 Gene Expression by Nuclear Receptors in In Vivo Model. *BioMed Res Int* [Internet]. 2014 [cité 16 juin 2016];2014. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4180645/>
104. *Valeriana officinalis* Monograph - 438.pdf [Internet]. [cité 16 juin 2016]. Disponible sur: <http://www.altmedrev.com/publications/9/4/438.pdf>
105. Yao M, Ritchie HE, Brown-Woodman PD. A developmental toxicity-screening test of valerian. *J Ethnopharmacol*. 5 sept 2007;113(2):204-9.

106. Arrêté du 24 juin 2014 établissant la liste des plantes, autres que les champignons, autorisées dans les compléments alimentaires et les conditions de leur emploi.
107. Pharmacopée Française - Passiflora incarnata PPH / Passiflore PPH - 6c3a474a4b1ad27edc39fd7c20359b07.pdf [Internet]. [cité 28 juin 2016]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6c3a474a4b1ad27edc39fd7c20359b07.pdf
108. Comité des médicaments à base de plantes (HPMC) Passiflora incarnata L. Résumé public du rapport d'évaluation du HPMC [Internet]. [cité 28 juin 2016]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/Herbal_-_Summary_of_assessment_report_for_the_public/2010/03/WC500075790.pdf
109. Grundmann O, Wang J, McGregor GP, Butterweck V. Anxiolytic activity of a phytochemically characterized Passiflora incarnata extract is mediated via the GABAergic system. *Planta Med.* déc 2008;74(15):1769-73.
110. Soulimani R, Younos C, Jarmouni S, Bousta D, Misslin R, Mortier F. Behavioural effects of Passiflora incarnata L. and its indole alkaloid and flavonoid derivatives and maltol in the mouse. *J Ethnopharmacol.* juin 1997;57(1):11-20.
111. Assessment report on Passiflora incarnata L., herba - WC500168964.pdf [Internet]. [cité 5 juill 2016]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPC_assessment_report/2014/06/WC500168964.pdf
112. Wolfman C, Viola H, Paladini A, Dajas F, Medina JH. Possible anxiolytic effects of chrysin, a central benzodiazepine receptor ligand isolated from Passiflora coerulea. *Pharmacol Biochem Behav.* janv 1994;47(1):1-4.
113. Patel K, Gadewar M, Tripathi R, Prasad S, Patel DK. A review on medicinal importance, pharmacological activity and bioanalytical aspects of beta-carboline alkaloid "Harmine". *Asian Pac J Trop Biomed.* août 2012;2(8):660-4.
114. Plantes à l'officine : soyons phytovigilants ! - document [Internet]. [cité 14 juill 2016]. Disponible sur: <http://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01212190/document>
115. Nassiri-Asl M, Shariati-Rad S, Zamansoltani F. Anticonvulsant effects of aerial parts of Passiflora incarnata extract in mice: involvement of benzodiazepine and opioid receptors. *BMC Complement Altern Med.* 8 août 2007;7:26.
116. Pubchem. Vitexin | C21H20O10 - PubChem [Internet]. [cité 14 juill 2016]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Vitexin#section=Top>
117. Pubchem. Isovitexin | C21H20O10 - PubChem [Internet]. [cité 14 juill 2016]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Isovitexin#section=Top>

118. Pubchem. chrysin | C₁₅H₁₀O₄ - PubChem [Internet]. [cité 14 juill 2016]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/chrysin#section=Top>
119. Pubchem. HARMINE | C₁₃H₁₂N₂O - PubChem [Internet]. [cité 14 juill 2016]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/harmine#section=2D-Structure>
120. Rodriguez-Fragoso L, Reyes-Esparza J, Burchiel S, Herrera-Ruiz D, Torres E. Risks and Benefits of Commonly used Herbal Medicines in México. *Toxicol Appl Pharmacol*. 15 févr 2008;227(1):125-35.
121. Fisher AA, Purcell P, Le Couteur DG. Toxicity of *Passiflora incarnata* L. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2000;38(1):63-6.
122. Smith GW, Chalmers TM, Nuki G. Vasculitis associated with herbal preparation containing *Passiflora* extract. *Br J Rheumatol*. janv 1993;32(1):87-8.
123. Carrasco MC, Vallejo JR, Pardo-de-Santayana M, Peral D, Martín MA, Altimiras J. Interactions of *Valeriana officinalis* L. and *Passiflora incarnata* L. in a patient treated with lorazepam. *Phytother Res PTR*. déc 2009;23(12):1795-6.
124. Bacchi AD, Ponte B, Vieira ML, de Paula JCC, Mesquita SFP, Gerardin DCC, et al. Developmental exposure to *Passiflora incarnata* induces behavioural alterations in the male progeny. *Reprod Fertil Dev*. 2013;25(5):782-9.
125. The pharmacognosy of *Humulus lupulus* L. (hops) with an emphasis on estrogenic properties [Internet]. [cité 22 août 2016]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1852439/>
126. Franco L, Sánchez C, Bravo R, Rodriguez A, Barriga C, Juárez JC. The sedative effects of hops (*Humulus lupulus*), a component of beer, on the activity/rest rhythm. *Acta Physiol Hung*. juin 2012;99(2):133-9.
127. Microsoft Word - Houblon et Mélisse_J_Kraemer - memoire_deux_simples_houblon_et_melisse.pdf [Internet]. [cité 22 août 2016]. Disponible sur: http://www.hippocratus.com/metastite/web_site/1/contenu/public/pdf/memoires/2014/mars/memoire_deux_simples_houblon_et_melisse.pdf
128. do Vale TG, Furtado EC, Santos JG, Viana GSB. Central effects of citral, myrcene and limonene, constituents of essential oil chemotypes from *Lippia alba* (Mill.) n.e. Brown. *Phytomedicine Int J Phytother Phytopharm*. déc 2002;9(8):709-14.
129. Pubchem. phloroglucinol | C₆H₆O₃ - PubChem [Internet]. [cité 22 août 2016]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/phloroglucinol#section=Top>
130. Activité anxiolytique de molécules d'origine naturelle: contribution à l'étude du kawa, du millepertuis et de l'eschscholtzia. SCDPHA_T_2001_FRANTZ_SEGOLINE.pdf

[Internet]. [cité 23 août 2016]. Disponible sur: http://docnum.univ-lorraine.fr/public/SCDPHA_T_2001_FRANTZ_SEGOLINE.pdf

131. Fedurco M, Gregorová J, Šebrlová K, Kantorová J, Peš O, Baur R, et al. Modulatory Effects of *Eschscholzia californica* Alkaloids on Recombinant GABAA Receptors. *Biochem Res Int* [Internet]. 2015 [cité 24 août 2016];2015. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4609799/>
132. Kardos J, Blaskó G, Simonyi M. Enhancement of gamma-aminobutyric acid receptor binding by protopine-type alkaloids. *Arzneimittelforschung*. juin 1986;36(6):939-40.
133. Rolland A, Fleurentin J, Lanhers MC, Younos C, Misslin R, Mortier F, et al. Behavioural effects of the American traditional plant *Eschscholzia californica*: sedative and anxiolytic properties. *Planta Med*. juin 1991;57(3):212-6.
134. ETUDE PHARMACOLOGIQUE ET CONTRIBUTION A L'ETUDE BOTANIQUE ET CHIMIQUE D'ESCHSCHOLZIA CALIFORNICA CHAM. Rolland Alain. THESE. [Internet]. [cité 24 août 2016]. Disponible sur: <http://docnum.univ-lorraine.fr/public/UPV-M/Theses/1988/Rolland.Alain.SMZ8825.pdf>
135. Herbal Insomnia Medications that Target GABAergic Systems: A Review of the Psychopharmacological Evidence [Internet]. [cité 26 août 2016]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4023459/>
136. Ibarra A, Feuillere N, Roller M, Lesburgere E, Beracochea D. Effects of chronic administration of *Melissa officinalis* L. extract on anxiety-like reactivity and on circadian and exploratory activities in mice. *Phytomedicine Int J Phytother Phytopharm*. mai 2010;17(6):397-403.
137. Pubchem. rosmarinic acid | C₁₈H₁₆O₈ - PubChem [Internet]. [cité 29 août 2016]. Disponible sur: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/rosmarinic_acid#section=3D-Conformer
138. Pubchem. Ursolic acid | C₃₀H₄₈O₃ - PubChem [Internet]. [cité 29 août 2016]. Disponible sur: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Ursolic_acid#section=Top
139. Pubchem. OLEANOLIC ACID | C₃₀H₄₈O₃ - PubChem [Internet]. [cité 29 août 2016]. Disponible sur: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/oleanolic_acid#section=Top
140. Soulimani R, Fleurentin J, Mortier F, Misslin R, Derrieu G, Pelt JM. Neurotropic action of the hydroalcoholic extract of *Melissa officinalis* in the mouse. *Planta Med*. avr 1991;57(2):105-9.
141. Akhondzadeh S, Noroozian M, Mohammadi M, Ohadinia S, Jamshidi A, Khani M. *Melissa officinalis* extract in the treatment of patients with mild to moderate Alzheimer's disease: a double blind, randomised, placebo controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. juill 2003;74(7):863-6.

142. Santini F, Vitti P, Ceccarini G, Mammoli C, Rosellini V, Pelosini C, et al. In vitro assay of thyroid disruptors affecting TSH-stimulated adenylate cyclase activity. *J Endocrinol Invest.* oct 2003;26(10):950-5.
143. Un point sur la gemmothérapie en 2012. Thèse VIRIOT Anne-Claire. Université de TOULOUSE. Faculté des sciences pharmaceutiques. 2015TOU32010.pdf [Internet]. [cité 1 sept 2016]. Disponible sur: <http://thesesante.ups-tlse.fr/754/1/2015TOU32010.pdf>
144. GUIET A. L'apport de Marrubium Vulgare L. dans la prévention du risque cardiovasculaire. Université de NANTES. Faculté de Pharmacie. Archive du Service Commun de la Documentation de l'Université de Nantes [Internet]. [cité 1 sept 2016]. Disponible sur: <http://archive.bu.univ-nantes.fr/pollux/show.action?id=147c461b-be08-43a2-927e-7b0e6f825456>
145. Wang J, Xiong X, Feng B. Effect of Crataegus Usage in Cardiovascular Disease Prevention: An Evidence-Based Approach. *Evid-Based Complement Altern Med ECAM* [Internet]. 2013 [cité 1 sept 2016];2013. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3891531/>
146. Myocardial effects of flavonoids from Crataegus species. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 1 sept 2016]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7575743>
147. Tachjian A, Maria V, Jahangir A. Use of Herbal Products and Potential Interactions in Patients With Cardiovascular Diseases. *J Am Coll Cardiol.* 9 févr 2010;55(6):515-25.
148. Pubchem. Hyperoside | C₂₁H₂₀O₁₂ - PubChem [Internet]. [cité 4 sept 2016]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Hyperoside#section=Top>
149. Dasgupta A, Kidd L, Poindexter BJ, Bick RJ. Interference of hawthorn on serum digoxin measurements by immunoassays and pharmacodynamic interaction with digoxin. *Arch Pathol Lab Med.* août 2010;134(8):1188-92.
150. Vibes J, Lasserre B, Gleye J, Declume C. Inhibition of thromboxane A₂ biosynthesis in vitro by the main components of Crataegus oxyacantha (Hawthorn) flower heads. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* avr 1994;50(4):173-5.
151. Negri G, Santi D, Tabach R. Flavonol glycosides found in hydroethanolic extracts from *Tilia cordata*, a species utilized as anxiolytics. *Rev Bras Plantas Med.* 2013;15(2):217-24.
152. Assessment report on *Tilia cordata* Miller, *Tilia platyphyllos* Scop., *Tilia x vulgaris* Heyne or their mixtures, flos - WC500129850.pdf [Internet]. [cité 11 oct 2016]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_HMPC_assessment_report/2012/07/WC500129850.pdf
153. L'insomnie chez les adolescents. Thèse. MARCHAL Anaïs. Faculté de pharmacie de Lille le 19 novembre 2014. [Internet]. [cité 11 sept 2016]. Disponible sur: <http://pepitem-depot.univ-lille2.fr/nuxeo/site/esupversions/8911e91e-30be-4c4e-8f21-840af3770850>

154. Fieldpoppy [Internet]. [cité 11 sept 2016]. Disponible sur:
<http://www.centerchem.com/Products/DownloadFile.aspx?FileID=6436>
155. Pubchem. Rhoeadine | C₂₁H₂₁NO₆ - PubChem [Internet]. [cité 19 sept 2016]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Rhoeadine#section=Top>
156. Soulimani R, Younos C, Jarmouni-Idrissi S, Bousta D, Khallouki F, Khalouki F, et al. Behavioral and pharmaco-toxicological study of *Papaver rhoeas* L. in mice. *J Ethnopharmacol.* 3 mars 2001;74(3):265-74.
157. Osanloo N, Najafi-Abedi A, Jafari F, Javid F, Pirpiran M, Memar Jafari M-R, et al. *Papaver Rhoeas* L. Hydroalcoholic Extract Exacerbates Forced Swimming Test-Induced Depression in Mice. *Basic Clin Neurosci.* juill 2016;7(3):195-202.
158. Günaydın YK, DüNDAR ZD, Çekmen B, Akıllı NB, Köylü R, Cander B. Intoxication due to *Papaver rhoeas* (Corn Poppy): Five Case Reports. *Case Rep Med.* 2015;2015:321360.
159. Effet protecteur des polyphénols de la verveine odorante dans un modèle d'inflammation colique chez le rat. LENOIR Loïc. Thèse. Université BLAISE PASCAL 2011. [Internet]. [cité 15 sept 2016]. Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00719693/document>
160. Linck VM, da Silva AL, Figueiró M, Caramão EB, Moreno PRH, Elisabetsky E. Effects of inhaled Linalool in anxiety, social interaction and aggressive behavior in mice. *Phytomedicine Int J Phytother Phytopharm.* juill 2010;17(8-9):679-83.
161. Hennebelle T, Sahpaz S, Gressier B, Joseph H, Bailleul F. Antioxidant and neurosedative properties of polyphenols and iridoids from *Lippia alba*. *Phytother Res PTR.* févr 2008;22(2):256-8.
162. Pubchem. Citral | C₁₀H₁₆O - PubChem [Internet]. [cité 19 sept 2016]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Citral#section=2D-Structure>
163. Oskouei Shirvan Z, Etemad L, Zafari R, Moallem SA, Vahdati-Mashhadian N, Hosseinzadeh H. Teratogenic effect of *Lippia citriodora* leaves aqueous extract in mice. *Avicenna J Phytomedicine.* 2016;6(2):175-80.
164. Ballote noire - Sommité fleurie coupée Bio - 100 gr [Internet]. [cité 13 févr 2017]. Disponible sur: <http://www.herboristerieduvalmont.com/plantes-medicinales-en-vrac/3271-ballote-noire-sommitte-fleurie-coupee-bio-100-gr-5425021004991.html>
165. Daels-Rakotoarison DA, Seidel V, Gressier B, Brunet C, Tillequin F, Bailleul F, et al. Neurosedative and antioxidant activities of phenylpropanoids from *ballota nigra*. *Arzneimittelforschung.* janv 2000;50(1):16-23.
166. Mansouri MT, Soltani M, Naghizadeh B, Farbood Y, Mashak A, Sarkaki A. A possible mechanism for the anxiolytic-like effect of gallic acid in the rat elevated plus maze. *Pharmacol Biochem Behav.* févr 2014;117:40-6.

167. Pubchem. Gallic acid | C₆H₂(OH)₃COOH - PubChem [Internet]. [cité 19 sept 2016]. Disponible sur: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Gallic_acid#section=Top
168. Intérêt de Griffonia simplicifolia, Mucuna pruriens et Rhodiola rosea dans le traitement de la dépression - BUPHA_T_2014_ESPITALIER_XAVIERE.pdf [Internet]. [cité 28 sept 2016]. Disponible sur: http://docnum.univ-lorraine.fr/public/BUPHA_T_2014_ESPITALIER_XAVIERE.pdf
169. Griffonia - Fruit entier - 100 gr [Internet]. Herboristerie du Valmont. [cité 13 févr 2017]. Disponible sur: <http://www.herboristerieduvalmont.com/plantes-medicinales-en-vrac/2825-griffonia-fruit-entier-100-gr-5425021003628.html>
170. Hinz M, Stein A, Uncini T. 5-HTP efficacy and contraindications. Neuropsychiatr Dis Treat. 2012;8:323-8.
171. Pubchem. 5-Hydroxy-DL-tryptophan | C₁₁H₁₂N₂O₃ - PubChem [Internet]. [cité 8 oct 2016]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5-hydroxytryptophan#section=Top>
172. Carnevale G, Di Viesti V, Zavatti M, Zanolini P. Anxiolytic-like effect of Griffonia simplicifolia Baill. seed extract in rats. Phytomedicine Int J Phytother Phytopharm. 15 juill 2011;18(10):848-51.
173. Wang X-Z, Wu F-H, Qu W, Liang J-Y. A new β -carboline alkaloid from the seeds of Griffonia simplicifolia. Chin J Nat Med. juill 2013;11(4):401-5.
174. ERNOULD A. Les vertus de l'oranger amer et l'oranger doux. [Faculté de pharmacie de Nantes]: Université de Nantes; 2008.
175. Orange citrus aurantium - Bio sheet cut - 100 gr - Herbalism of Valmont [Internet]. [cité 13 févr 2017]. Disponible sur: <http://www.herboristerieduvalmont.com/en/medicinal-plants-in-bulk/2717-orange-citrus-aurantium-bio-cut-sheet-100-gr-5425021003444.html?post=1>
176. Costa CARA, Cury TC, Cassettari BO, Takahira RK, Flório JC, Costa M. Citrus aurantium L. essential oil exhibits anxiolytic-like activity mediated by 5-HT_{1A}-receptors and reduces cholesterol after repeated oral treatment. BMC Complement Altern Med. 23 févr 2013;13:42.
177. Carvalho-Freitas MIR, Costa M. Anxiolytic and sedative effects of extracts and essential oil from Citrus aurantium L. Biol Pharm Bull. déc 2002;25(12):1629-33.
178. Arbo MD, Larentis ER, Linck VM, Aboy AL, Pimentel AL, Henriques AT, et al. Concentrations of p-synephrine in fruits and leaves of Citrus species (Rutaceae) and the acute toxicity testing of Citrus aurantium extract and p-synephrine. Food Chem Toxicol Int J Publ Br Ind Biol Res Assoc. août 2008;46(8):2770-5.
179. Décision du 12 avril 2012 portant interdiction d'importation, de préparation, de prescription et de délivrance de préparations magistrales, officinales et hospitalières définies à l'article

- L. 5121-1 du code de la santé publique, y compris de préparations homéopathiques, composées de *Garcinia cambodgia*, de *Hoodia gordonii* ou du fruit vert de *Citrus aurantium* L. ssp *aurantium* (*Citrus aurantium* L. ssp *amara*) ainsi que de prescription, de délivrance et d'administration à l'homme de la plante *Garcinia cambodgia* et du fruit vert de *Citrus aurantium* L. ssp *aurantium* (*Citrus aurantium* L. ssp *amara*) | Legifrance [Internet]. [cité 2 oct 2016]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/decision/2012/4/12/AFSX1224682S/jo>
180. Viola H, Wasowski C, Levi de Stein M, Wolfman C, Silveira R, Dajas F, et al. Apigenin, a component of *Matricaria recutita* flowers, is a central benzodiazepine receptors-ligand with anxiolytic effects. *Planta Med.* juin 1995;61(3):213-6.
 181. Amsterdam JD, Shults J, Soeller I, Mao JJ, Rockwell K, Newberg AB. Chamomile (*Matricaria recutita*) May Have Antidepressant Activity in Anxious Depressed Humans - An Exploratory Study. *Altern Ther Health Med.* 2012;18(5):44-9.
 182. Alnamer R, Alaoui K, Boudida EH, Benjouad A, Cherrah Y. Sedative and Hypnotic Activities of the Methanolic and Aqueous Extracts of *Lavandula officinalis* from Morocco. *Adv Pharmacol Sci* [Internet]. 2012 [cité 10 oct 2016];2012. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3226331/>
 183. Buchbauer G, Jirovetz L, Jäger W, Dietrich H, Plank C. Aromatherapy: evidence for sedative effects of the essential oil of lavender after inhalation. *Z Für Naturforschung C J Biosci.* déc 1991;46(11-12):1067-72.
 184. Décision du 13 mars 2003 portant interdiction de la mise sur le marché, à titre gratuit ou onéreux, de la délivrance et de l'utilisation à des fins thérapeutiques du kava (*Kava-kava*, *Kawa-Kawa*, *Piper methysticum*) et de produits en contenant, sous toutes formes, à l'exception des médicaments homéopathiques à des dilutions égales ou supérieures à la 5e dilution centésimale hahnemannienne.
 185. Enquête sur la place de la phytothérapie dans la vie étudiante. Thèse Faculté de Pharmacie de Toulouse 2013 . Myriam De PAOLI. [Internet]. [cité 31 oct 2016]. Disponible sur: <http://thesesante.ups-tlse.fr/284/1/2013TOU32108.pdf>
 186. Microsoft Word - DrMALVES_MEMOIRE_LES PLANTES ADAPTOGENES.doc - les_plantes_adaptogenes.pdf [Internet]. [cité 13 oct 2016]. Disponible sur: http://hippocratus.com/metasite/web_site/1/contenu/public/pdf/memoires/2012/mai/les_plantes_adaptogenes.pdf
 187. Impact de la phytothérapie sur le système immunitaire. Thèse BACHELET Bénédicte. Thèse pour le Doctorat vétérinaire. Faculté de médecine de Créteil 2013. [Internet]. [cité 16 oct 2016]. Disponible sur: <http://theses.vet-alfort.fr/telecharger.php?id=1589>
 188. Kang S, Min H. Ginseng, the « Immunity Boost »: The Effects of *Panax ginseng* on Immune System. *J Ginseng Res.* oct 2012;36(4):354-68.

189. Kim H-G, Cho J-H, Yoo S-R, Lee J-S, Han J-M, Lee N-H, et al. Antifatigue Effects of Panax ginseng C.A. Meyer: A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. PLoS ONE [Internet]. 17 avr 2013 [cité 16 oct 2016];8(4). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3629193/>
190. Bhattacharya SK, Mitra SK. Anxiolytic activity of Panax ginseng roots: an experimental study. J Ethnopharmacol. août 1991;34(1):87-92.
191. Kim HJ, Kim P, Shin CY. A comprehensive review of the therapeutic and pharmacological effects of ginseng and ginsenosides in central nervous system. J Ginseng Res. mars 2013;37(1):8-29.
192. Lee N-H, Yoo S-R, Kim H-G, Cho J-H, Son CG. Safety and Tolerability of Panax ginseng Root Extract: A Randomized, Placebo-Controlled, Clinical Trial in Healthy Korean Volunteers. J Altern Complement Med. nov 2012;18(11):1061-9.
193. L'orpin rose (*Rhodiola rosea*): de son utilisation traditionnelle vers un avenir thérapeutique. Thèse MOUGIN Nathalie. Faculté de Pharmacie de Nancy 2011. [Internet]. [cité 17 oct 2016]. Disponible sur: http://docnum.univ-lorraine.fr/public/SCDPHA_T_2011_MOUGIN_NATHALIE.pdf
194. Olsson EM, von Schéele B, Panossian AG. A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study of the standardised extract shr-5 of the roots of *Rhodiola rosea* in the treatment of subjects with stress-related fatigue. Planta Med. févr 2009;75(2):105-12.
195. Mao JJ, Xie SX, Zee J, Soeller I, Li QS, Rockwell K, et al. *Rhodiola rosea* versus sertraline for major depressive disorder: A randomized placebo-controlled trial. Phytomedicine Int J Phytother Phytopharm. 15 mars 2015;22(3):394-9.
196. Cayer C, Ahmed F, Filion V, Saleem A, Cuerrier A, Allard M, et al. Characterization of the anxiolytic activity of Nunavik *Rhodiola rosea*. Planta Med. oct 2013;79(15):1385-91.
197. Panossian A, Wikman G. Effects of Adaptogens on the Central Nervous System and the Molecular Mechanisms Associated with Their Stress—Protective Activity. Pharmaceuticals. 19 janv 2010;3(1):188-224.
198. Gonzales GF. Ethnobiology and Ethnopharmacology of *Lepidium meyenii* (Maca), a Plant from the Peruvian Highlands. Evid-Based Complement Altern Med ECAM [Internet]. 2012 [cité 21 oct 2016];2012. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3184420/>
199. Yang Q, Jin W, Lv X, Dai P, Ao Y, Wu M, et al. Effects of macamides on endurance capacity and anti-fatigue property in prolonged swimming mice. Pharm Biol. 2016;54(5):827-34.
200. Gonzales GF, Gonzales C, Gonzales-Castañeda C. *Lepidium meyenii* (Maca): a plant from the highlands of Peru--from tradition to science. Forsch Komplementarmedizin 2006. déc 2009;16(6):373-80.

201. Le café: les effets bénéfiques et néfastes sur la santé. THESE HALER Pol Nicolas Guy. Faculté de pharmacie de Nancy 2013. [Internet]. [cité 27 oct 2016]. Disponible sur: http://docnum.univ-lorraine.fr/public/BUPHA_T_2013_HALER_POL.pdf
202. Boissons dites « énergisantes »: composition et conséquences sur la santé des consommateurs. THESE BEGUERIE Constance Juin 2014 . Université de Bordeaux. [Internet]. [cité 24 oct 2016]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01061048/document>
203. Smith A. Effects of caffeine on human behavior. Food Chem Toxicol Int J Publ Br Ind Biol Res Assoc. sept 2002;40(9):1243-55.
204. Lystrup RM, Leggit JC. Caffeine Toxicity Due to Supplement Use in Caffeine--Naïve Individual: A Cautionary Tale. Mil Med. août 2015;180(8):e936-940.
205. Kerrigan S, Lindsey T. Fatal caffeine overdose: two case reports. Forensic Sci Int. 4 oct 2005;153(1):67-9.
206. Broderick PJ, Benjamin AB, Dennis LW. Caffeine and psychiatric medication interactions: a review. J Okla State Med Assoc. août 2005;98(8):380-4.
207. Caffeine - PubChem Structure [Internet]. [cité 27 oct 2016]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/image/fl.html?cid=2519>
208. Le Thé: origine, acutalités et potentialités. Thèse Faculté de Pharmacie de Nancy 2009. Marthe KRIEPS. [Internet]. [cité 30 oct 2016]. Disponible sur: http://docnum.univ-lorraine.fr/public/SCDPHA_T_2009_KRIEPS_MARTHE.pdf
209. Zaida F, Bureau F, Guyot S, Sedki A, Lekouch N, Arhan P, et al. Iron availability and consumption of tea, vervain and mint during weaning in Morocco. Ann Nutr Metab. 2006;50(3):237-41.
210. Effets indésirables des produits à visée amaigrissante - document [Internet]. [cité 24 oct 2016]. Disponible sur: <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01021622/document>
211. Kennedy DO, Haskell CF, Robertson B, Reay J, Brewster-Maund C, Luedemann J, et al. Improved cognitive performance and mental fatigue following a multi-vitamin and mineral supplement with added guaraná (Paullinia cupana). Appetite. mai 2008;50(2-3):506-13.
212. Kennedy DO, Haskell CF, Wesnes KA, Scholey AB. Improved cognitive performance in human volunteers following administration of guarana (Paullinia cupana) extract: comparison and interaction with Panax ginseng. Pharmacol Biochem Behav. nov 2004;79(3):401-11.
213. Ciszowski K, Biedroń W, Gomółka E. Acute caffeine poisoning resulting in atrial fibrillation after guarana extract overdose. Przegl Lek. 2014;71(9):495-8.

214. Bienfaits et limites de la consommation de caféine. Thèse Adeline HUYGUE 2014. Université de Lille 2 - FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE [Internet]. [cité 31 oct 2016]. Disponible sur: <http://pepite-depot.univ-lille2.fr/nuxeo/site/esupversions/d17115a5-d173-484a-8e2b-d79146eb2128>
215. Suh S-Y, Bae WK, Ahn H-Y, Choi S-E, Jung G-C, Yeom CH. Intravenous vitamin C administration reduces fatigue in office workers: a double-blind randomized controlled trial. *Nutr J*. 20 janv 2012;11:7.
216. de Oliveira IJL, de Souza VV, Motta V, Da-Silva SL. Effects of Oral Vitamin C Supplementation on Anxiety in Students: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Pak J Biol Sci PJBS*. janv 2015;18(1):11-8.
217. Sestili MA. Possible adverse health effects of vitamin C and ascorbic acid. *Semin Oncol*. sept 1983;10(3):299-304.
218. Les déficits en vitamine C. Dr Anne Galinier, Dr Leonardo Astudillo. [Internet]. [cité 1 nov 2016]. Disponible sur: http://www.dufmcepp.ups-tlse.fr/app_scom/scom_fichier/repertoire/091008162147.pdf
219. Basu TK. Vitamin C-aspirin interactions. *Int J Vitam Nutr Res Suppl Int Z Vitam-Ernahrungsforschung Suppl*. 1982;23:83-90.
220. Ascorbic Acid - PubChem Structure [Internet]. [cité 31 oct 2016]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/image/fl.html?cid=54670067>
221. Bode AM, Dong Z. The Amazing and Mighty Ginger. In: Benzie IFF, Wachtel-Galor S, éditeurs. *Herbal Medicine: Biomolecular and Clinical Aspects* [Internet]. 2nd éd. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2011 [cité 13 nov 2016]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92775/>
222. Khaki A, Farnam A, Badie AD, Nikniaz H. Treatment Effects of Onion (*Allium cepa*) and Ginger (*Zingiber officinale*) on Sexual Behavior of Rat after Inducing an Antiepileptic Drug (lamotrigine). *Balk Med J*. sept 2012;29(3):236-42.
223. Benca RM, Peterson MJ. Insomnia and depression. *Sleep Med*. sept 2008;9 Suppl 1:S3-9.
224. Le Millepertuis: de la plante au médicament. Usages traditionnels et interactions médicamenteuses. Thèse Diane FRANCOIS 2010 Faculté de Pharmacie de Nancy. [Internet]. [cité 3 nov 2016]. Disponible sur: http://docnum.univ-lorraine.fr/public/SCDPHA_T_2010_FRANCOIS_DIANE.pdf
225. Millepertuis (*Hypericum perforatum*) et dépression: présentation de la plante, aspect pharmacologiques, effets indésirables et contre-indications. DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE - ANNÉE UNIVERSITAIRE 2011-2012 - ACHAMSSE Mohamed 2012. [Internet]. [cité 5 nov 2016]. Disponible sur: <http://pepite-depot.univ-lille2.fr/nuxeo/site/esupversions/e634de50-fc79-4d85-9b81-3575669766b7>

226. Klemow KM, Bartlow A, Crawford J, Kocher N, Shah J, Ritsick M. Medical Attributes of St. John's Wort (*Hypericum perforatum*). In: Benzie IFF, Wachtel-Galor S, éditeurs. *Herbal Medicine: Biomolecular and Clinical Aspects* [Internet]. 2nd éd. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2011 [cité 5 nov 2016]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92750/>
227. Thiede HM, Walper A. Inhibition of MAO and COMT by hypericum extracts and hypericin. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* oct 1994;7 Suppl 1:S54-56.
228. Bukhari A, Dar A. Behavioral profile of *Hypericum perforatum* (St. John's Wort) extract. A comparison with standard antidepressants in animal models of depression. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 5 nov 2016]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23661522>
229. hyperforin - PubChem Structure [Internet]. [cité 5 nov 2016]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/image/fl.html?cid=441298>
230. Thèse Le Safran, précieuse épice ou précieux médicament? PALOMARES Claire. Faculté de pharmacie de NANCY. 2015. [Internet]. [cité 6 nov 2016]. Disponible sur: http://docnum.univ-lorraine.fr/public/BUPHA_T_2015_PALOMARES_CLAIRE.pdf
231. Talaei A, Hassanpour Moghadam M, Sajadi Tabassi SA, Mohajeri SA. Crocin, the main active saffron constituent, as an adjunctive treatment in major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot clinical trial. *J Affect Disord.* 15 mars 2015;174:51-6.
232. Khazdair MR, Boskabady MH, Hosseini M, Rezaee R, M. Tsatsakis A. The effects of *Crocus sativus* (saffron) and its constituents on nervous system: A review. *Avicenna J Phytomedicine.* 2015;5(5):376-91.
233. Gh.r K, H H, P KP. STUDY OF ANTIDEPRESSANT EFFECT OF AQUEOUS AND ETHANOLIC EXTRACT OF *CROCUS SATIVUS* IN MICE. 1 janv 2001;4(311):11-5.
234. Srivastava R, Ahmed H, Dixit RK, Dharamveer, Saraf SA. *Crocus sativus* L.: A comprehensive review. *Pharmacogn Rev.* 2010;4(8):200-8.
235. Rana DG, Galani VJ. Dopamine mediated antidepressant effect of *Mucuna pruriens* seeds in various experimental models of depression. *Ayu.* 2014;35(1):90-7.
236. Les troubles du sommeil - Centre de médecine du sommeil - Hôpital Antoine Bécclère [Internet]. [cité 10 nov 2016]. Disponible sur: http://www.centre-sommeil.fr/tb_sommeil.html#.WCQ8LyR33IV
237. DELBROUCK P. Sommeil et dépression [Internet]. 1997 [cité 10 nov 2016]. Disponible sur: http://psydoc-fr.broca.inserm.fr/bibliothq/revues/med_depression/depression6/depresjal6.html

238. Ngoupaye GT, Ngo Bum E, Ngah E, Talla E, Moto FCO, Taiwe GS, et al. The anticonvulsant and sedative effects of *Gladiolus dalenii* extracts in mice. *Epilepsy Behav* EB. sept 2013;28(3):450-6.
239. Cho S-M, Shimizu M, Lee CJ, Han D-S, Jung C-K, Jo J-H, et al. Hypnotic effects and binding studies for GABA(A) and 5-HT(2C) receptors of traditional medicinal plants used in Asia for insomnia. *J Ethnopharmacol*. 28 oct 2010;132(1):225-32.
240. Guide « Bien dormir, mieux vivre » - Le sommeil, c'est la santé ! - INPES REGLES HYGIENE DU SOMMEIL.pdf [Internet]. [cité 19 avr 2016]. Disponible sur: <file:///C:/Users/MICHAEL/Desktop/Th%C3%A8se/THESE%20BERTRAND/base%20de%20travail/INPES%20REGLES%20HYGIENE%20DU%20SOMMEIL.pdf>
241. Prise en charge du patient adulte se plaignant d'insomnie en médecine générale. Argumentaire. RPC SFTG Insomnie - Argumentaire MEL 2007 - rpc_sftg_insomnie_-_argumentaire_mel.pdf [Internet]. [cité 14 mai 2016]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/rpc_sftg_insomnie_-_argumentaire_mel.pdf

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : jeudi 30 mars 2017

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE présenté par : BERTRAND Michaël <u>Sujet</u> : La phytothérapie dans le traitement de l'insomnie <u>Jury</u> : Président et Directeur : Mme Dominique LAURAIN-MATTAR, professeur Juges : Mme Marie-Noëlle VAULTIER, maître de conférence M. Jean-Claude SONNTAG, pharmacien M. THOUVENIN Ilan, pharmacien	Vu, Nancy, le 27/02/2017  Le Président du Jury et Directeur de Thèse Mme Dominique LAURAIN-MATTAR
Vu et approuvé, Nancy, le 28.02.2017 Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,  Francine PAULUS	Vu, Nancy, le - 9 MARS 2017 Le Président de l'Université de Lorraine,  Pierre MUTZENHARDT N° d'enregistrement : 9477

N° d'identification :

TITRE

La phytothérapie dans le traitement de l'insomnie

Thèse soutenue le jeudi 30 mars 2017

Par BERTRAND Michaël

RESUME :

De tout temps et dans de nombreuses cultures, l'Homme a cherché dans son environnement, et plus particulièrement dans les plantes, les moyens de se soigner. Aujourd'hui, même si notre médecine moderne a permis l'émergence d'un arsenal thérapeutique efficace, la phytothérapie connaît un regain d'intérêt. Cette thèse a pour but de constituer une aide utile à l'usage du praticien souhaitant conseiller la phytothérapie comme traitement de l'insomnie. Nous avons ainsi fait un rappel de l'architecture et de la physiologie du sommeil ainsi que des différents types d'insomnies. Rappel suivi d'un retour en arrière sur les usages de drogues végétales dans les médecines traditionnelles. Nous avons abordé le rôle du pharmacien et son conseil, et présenté l'état de nos connaissances sur les principales drogues végétales disponibles et indiquées dans le traitement de l'insomnie. En plus de présenter ces différentes drogues végétales, nous nous sommes efforcés de confirmer les propriétés qui leur sont traditionnellement attribuées. Nous avons ainsi compilé un grand nombre d'études scientifiques qui ont permis de citer de nombreux principes actifs, mécanismes d'action, et de confirmer l'efficacité de tel ou tel extrait de drogue végétale. Nous avons aussi regroupé les effets indésirables, cas de toxicité, interactions et contre-indications citées dans la littérature. De plus cette étude s'est étendue aux drogues permettant de traiter des facteurs importants souvent associés à l'insomnie : anxiété, dépression ou encore fatigue diurne.

MOTS CLES :

Drogues végétales, principes actifs, propriétés, effets indésirables, conseils.

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Mme Dominique LAURAIN-MATTAR Professeur des Universités	Laboratoire de Pharmacognosie	Expérimentale ☐ Bibliographique ☐ Thème ☐

Thèmes

1 – Sciences fondamentales

3 – Médicament

5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement

4 – Alimentation – Nutrition

6 – Pratique professionnelle