

Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

Année 2022

Thèse n°

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(Arrêté du 8 avril 2013)**

Présentée et soutenue publiquement
Le 5 juillet 2022 à Poitiers

Par Monsieur NEDEAU Pierre

Né le 03 mars 1993

**ÉTUDE DE L'ÉVOLUTION DES TRAITEMENTS CONTRE
L'INSOMNIE DE 1950 A AUJOURD'HUI**

Composition du jury :

Président de jury : SEGUIN François, PU biophysique, biomathématique

Membres : DELAUNAY Paul, Pharmacien d'officine

Directrice de thèse : WAHL Anne, MCU phytochimie



PHARMACIE

Professeurs

- CARATO Pascal, PU, chimie thérapeutique
- COUET William, PU-PH, pharmacie clinique
- DUPUIS Antoine, PU-PH, pharmacie clinique
- FAUCONNEAU Bernard, PU, toxicologie
- GUILLARD Jérôme, PU, pharmacochimie
- IMBERT Christine, PU, parasitologie
- MARCHAND Sandrine, PU-PH, pharmacocinétique
- OLIVIER Jean Christophe, PU, galénique
- PAGE Gylène, PU, biologie cellulaire
- RABOUAN Sylvie, PU, chimie physique, chimie analytique
- RAGOT Stéphanie, PU-PH, santé publique
- SARROUILHE Denis, PU, physiologie
- SEGUIN François, PU, biophysique, biomathématiques

Maitres de Conférences

- BARRA Anne, MCU-PH, immunologie-hématologie
- BARRIER Laurence, MCU, biochimie
- BINSON Guillaume, MCU-PH, pharmacie clinique
- BODET Charles, MCU, bactériologie (HDR)
- BON Delphine, MCU, biophysique
- BRILLAULT Julien, MCU, pharmacocinétique, biopharmacie
- BUYCK Julien, MCU, microbiologie,
- CHARVET Caroline, MCU, physiologie
- CHAUZY Alexia, MCU, pharmacologie fondamentale et thérapeutique
- DEBORDE-DELAGE Marie, MCU, sciences physico-chimiques
- DELAGE Jacques, MCU, biomathématiques, biophysique
- FAVOT-LAFORGE Laure, MCU, biologie cellulaire et moléculaire (HDR)

- GIRARDOT Marion, MCU, biologie végétale et pharmacognosie
- GREGOIRE Nicolas, MCU, pharmacologie (HDR)
- HUSSAIN Didja, MCU, pharmacie galénique (HDR)
- INGRAND Sabrina, MCU, toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile, MCU, pharmacochimie
- PAIN Stéphanie, MCU, toxicologie (HDR)
- RIOUX BILAN Agnès, MCU, biochimie
- THEVENOT Sarah, MCU-PH, hygiène et santé publique
- TEWES Frédéric, MCU, chimie et pharmacochimie
- THOREAU Vincent, MCU, biologie cellulaire
- WAHL Anne, MCU, chimie analytique

Maitres de Conférences Associés - officine

- DELOFFRE Clément, pharmacien
- ELIOT Guillaume, pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, pharmacien

A.T.E.R. (attaché temporaire d'enseignement et de recherche)

- MIANTEZILA BASILUA Joe, épidémiologie et santé publique

Enseignant d'anglais

- DEBAIL Didier

Remerciements

A Madame WAHL Anne, merci d'avoir accepté de diriger cette thèse. Merci du temps consacré aux corrections et à notre réflexion. Merci à votre ouverture d'esprit.

A Monsieur SEGUIN François, je vous remercie de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse.

A Monsieur Paul Delaunay merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse.

A Madame Lugier Aurore de m'avoir permis d'enrichir mon apprentissage en m'acceptant dans l'équipe de la pharmacie.

A l'équipe de la pharmacie de Neuville, merci pour votre soutien et vos encouragements.

A mes parents, ma sœur merci de m'avoir soutenu et de m'avoir aidé durant toutes ces années. Merci pour votre dévouement et votre bienveillance.

A Manon pour ta patience, tes idées et ta motivation. Merci pour tout.

Table des matières

Remerciements	3
Table des matières	4
Table des figures	7
Introduction.....	10
Le sommeil	11
A. Histoire de la nuit et du sommeil	11
B. Définition.....	12
C. Le sommeil : une nécessité	12
D. Le besoin en sommeil.....	13
E. Les différents chronotypes.....	14
F. L'état du sommeil en France	15
G. Le rythme circadien.....	16
H. Les hormones du sommeil	17
a. La mélatonine.....	18
b. Le cortisol	20
I. Neurotransmetteur impliqué dans les cycles du sommeil.....	22
a. Le GABA : Acide gamma-aminobutyrique.....	22
J. Les différents stades du sommeil.....	26
a. La polysomnographie	26
b. L'électroencéphalogramme (EEG).....	27
c. Les capteurs d'activités	28
K. Les stades de sommeil et leurs ondes.....	28
L. Les structures cérébrales impliquées dans le sommeil.....	30
a. Les structures nerveuses et cérébrales impliquées dans l'état de veille	30
b. Les structures impliquées dans l'état de sommeil lent.....	30
c. Les structures impliquées dans l'état de sommeil paradoxal	31
L'insomnie	31
A. Epidémiologie.....	31
B. Définition.....	32
C. Les deux principaux types d'insomnies	32
a. L'insomnie primaire ou transitoire.....	32
b. L'insomnie secondaire ou chronique	32
D. Les autres types d'insomnies	34
E. La clinique de l'insomnie	35
F. Le diagnostic de l'insomnie : les outils	36

a.	L'actimétrie	36
b.	L'agenda du sommeil	36
	Evolution de la prise en charge médicamenteuse de l'insomnie de 1950 à nos jours.	38
A.	Les bromures	38
a.	Mécanisme d'action	38
b.	Les spécialités : exemple de la BROMOCARPINE®	38
c.	Les effets secondaires des bromures	40
B.	Les barbituriques.....	41
a.	Mécanisme d'action	43
b.	Les spécialités.....	44
c.	Les effets secondaires des barbituriques.....	47
C.	Les carbamates.....	49
a.	Mécanisme d'action	50
b.	Les spécialités.....	51
c.	Les effets secondaires des Carbamates utilisés dans l'insomnie	53
D.	Les antihistaminiques hypnotiques.....	54
a.	Mécanisme d'action	55
b.	Les spécialités.....	57
c.	Les effets secondaires des antihistaminiques hypnotiques.....	60
E.	Les benzodiazépines.....	60
a.	Mécanisme d'action des benzodiazépines.....	61
b.	Les spécialités.....	62
c.	Les effets secondaires des benzodiazépines.....	66
d.	Des effets secondaires important se développent :	67
F.	Les nouvelles « Z-drugs », ou apparentés aux benzodiazépines.....	70
a.	Les spécialités.....	70
b.	Mécanisme d'action	71
c.	Les effets secondaires des Z-drugs.....	72
G.	La mélatonine.....	72
a.	Spécialités.....	73
b.	Mécanisme action	74
c.	Les effets secondaires de la mélatonine	74
	La prise en charge de l'insomnie en France depuis les années 2000.....	75
A.	Les recommandations HAS-SFTG de 2006	75
B.	Les benzodiazépines et apparentés encore trop majoritairement utilisés en France	77
C.	La prise en charge de l'insomnie par les compléments alimentaires.	79

D. La mélatonine : vers un complément alimentaire miracle ?.....	81
Les tisanes : Un moyen thérapeutique majeur à disposition du pharmacien d'officine pour lutter contre l'insomnie	84
A. Historique des métiers d'herboriste et de pharmacien	84
B. Définition.....	84
C. La réglementation	85
a. La législation des plantes médicinales en France.....	85
b. Règles d'approvisionnement et de conservation des plantes médicinales	85
c. Législation sur le mélange de tisanes pour préparations officinales	86
Conclusion	110
Annexes	112
A. Annexe I : Plante entrant dans la composition de l'Epanal® ne figurant pas dans le document «Mélange pour tisanes pour préparations officinales » ANSM	112
B. Annexe II : document ANSM « Mélange pour tisanes pour préparations officinales » 01/08/2013.....	116
Bibliographie	121
Résumé :.....	127
Mots-clés :	127

Table des figures

Figure 1 : Evolution du temps de sommeil en fonction de l'âge d'après le schéma original [6]	14
Figure 2 : Evolution de la proportion des personnes déclarants des problèmes de sommeil au cours des 8 derniers jours. Comparaison de 1995 à 2017 en fonction du sexe sur la tranche d'âge des 18-75 ans [8]	15
Figure 3 : Variation d'énergie en fonction des heures de la journée : représentation du rythme circadien d'après le schéma de : https://apprendreplusvite.com/travailler-en-suivant-le-rythme-de-la-vie-le-rythme-circadien/	17
Figure 4 : Schéma de la synthèse de la mélatonine dans le corps humain à partir de son précurseur : le tryptophane.....	18
Figure 5 : Evolution du taux plasmatique de mélatonine chez l'humain sur 24 heures. (D'après le schéma https://www.pensersante.fr/melatonine-lhormone-du-sommeil)	19
Figure 6 : Axe de régulation de la sécrétion de cortisol	20
Figure 7 : Variation circadienne des concentrations plasmatiques de la mélatonine et du cortisol (d'après Touitou et coll., 1984) [9].....	21
Figure 8 : Voie de synthèse du GABA	22
Figure 9 : A. Les 5 sous-unités du récepteur GABA alpha 1 et 2, beta 1 et 2, gamma	23
Figure 10 : Fonctionnement d'un récepteur GABA.....	24
Figure 11 : Fonctionnement du récepteur GABA _B , lié à la protéine G	25
Figure 12 : Représentation des différents capteurs nécessaires pour l'examen de polysomnographie d'après le schéma original [14]	26
Figure 13 : Représentation de la répétition des cycles du sommeil en fonction du temps sur une nuit type d'après le schéma original de [15]	29
Figure 14 : Schéma d'un tronc cérébral- coupe sagittale.....	30
Figure 15 : Représentation graphique du modèle des "3P" de Spielman (1987) [19]	34
Figure 16 : Cercle d'auto-entretien de l'insomnie chronique d'après le schéma original de B.Fleiter [19]	34
Figure 17 : Exemple d'agenda du sommeil avec les annotations du patient (lune, prise de médicament...) d'après le schéma original de I.Poirot [20]	37
Figure 18 : Flacon de BROMOCARPINE début XXème [35]	39
Figure 19 : Pilocarpine.....	40
Figure 20 : Acide barbiturique.....	42
Figure 21 : Barbital	42
Figure 22 : Phénobarbital	42
Figure 23 : Boîte d'EPANAL 1961.....	44
Figure 24 : Synthèse de l'Hexamine [23].....	45
Figure 25 : Réaction de synthèse d'un composé carbamate	49
Figure 26 : Flacon d'EQUANIL américain (1959)	51
Figure 27 : Molécule de méprobamate.....	52
Figure 28 : Molécule de pipéroxane, première molécule antihistaminique	54
Figure 29 : Noyau phénothiazine	54
Figure 30 : Molécule d'histamine médiatrice de la réaction allergique.....	55
Figure 31 : Affiche de MEPRONIZINE® (années 1985).....	57
Figure 32 : Molécule d'Acéprométazine	57
Figure 33 : Les deux énantiomères (R et S) de la molécule de doxylamine	58

Figure 34 : Structure chimique commune des benzodiazépines dont les groupements R diffèrent suivant la molécule.....	61
Figure 35 : Schéma du mécanisme d'action des benzodiazépines sur le récepteur GABA _A d'après le schéma original de pharmacomédicale.org [35].....	61
Figure 36 : Gélules de LIBRIUM 10 [®] (1964).....	62
Figure 37 : Molécule de chlordiazépoxyde	63
Figure 38 : Molécule de Nitrazépam	64
Figure 39 : Molécule d'oxazépam	65
Figure 40 : Molécule d'Estazolam.....	66
Figure 41 : Enantiomère R de la molécule de Zopiclone	70
Figure 42 : Molécule de Zolpidem commercialisée en 1988.....	71
Figure 43 : Schéma d'un récepteur GABA avec les deux sites de fixations distincts de benzodiazépines et apparentés (zolpidem)	72
Figure 44 : Molécule de mélatonine	73
Figure 45 : Arbre décisionnel lors d'une consultation pour insomnie, d'après M. Billiard, Quotidien du médecin et HAS : https://www.has-sante.fr/jcms/c_522637/fr/prise-en-charge-du-patient-adulte-se-plaignant-d-insomnie-en-medecine-generale	76
Figure 46 : Evolution de la consommation de benzodiazépine et apparentés en France sur la période de 2000-2015 exprimé en DDJ/1000 hab/j [46, p. 14].....	77
Figure 47 : Consommation de benzodiazépines hypnotiques et apparentées de 2000 à 2015 exprimé en DDJ/1000 hab/J [46, p. 17].....	78
Figure 48 : Fleurs de l'aubépine monogyne	89
Figure 49 : Feuilles et fruits de l'aubépine monogyne	89
Figure 50 : Fleurs et boutons floraux de coquelicot.....	90
Figure 51 : Fruits matures du coquelicot.....	90
Figure 52 : Fleur de Passiflora incarnata	92
Figure 53 : Parties aériennes de passiflore séchées.....	92
Figure 54 : Tapis d'aspérule odorante.....	93
Figure 55 : Fleurs d'aspérule odorante	93
Figure 56 : Fleurs de ballote	94
Figure 57 : Parties aériennes de ballote noire séchées et concassées prêtes à être infuser.....	94
Figure 58 : Champs d'eschsoltzia (Californie).....	95
Figure 59 : Fleurs d'eschsoltzia.....	95
Figure 60 : Fleurs de gattilier.....	97
Figure 61 : Fruits du gattilier	97
Figure 62 : Houblon	98
Figure 63 : Inflorescence de houblon femelle (cônes)	98
Figure 64 : Culture de lavande officinale dans le Sud de la France.....	100
Figure 65 : Fleurs de lavande officinale.....	100
Figure 66 : Fleurs de Mélilot.....	101
Figure 67 : Feuilles de mélisse officinale (France).....	102
Figure 68 : Planche botanique oranger amer ou bigaradier - XIX ^{ème} siècle.....	104
Figure 69 : Fleurs d'oranger amer	104
Figure 70 : Feuille de tilleul	105
Figure 71 : Inflorescence de tilleul	105
Figure 72 : Inflorescence de valériane officinale.....	106
Figure 73 : Racines de valériane officinale	106
Figure 74 : Arbuste verveine odorante en pleine terre. France.....	107

Figure 75 : Feuilles de verveine odorante	107
Figure 76 : Chatons de saule blanc.....	112
Figure 77 : Rameau de saule blanc, rameau d'un an	112
Figure 78 : Synthèse de l'acide salicylique à partir de la saligénine.....	113
Figure 79 : Fleurs de Marjolaine.....	114
Figure 80 : Feuilles de Marjolaine	114

Introduction

Les demandes concernant les épisodes d'insomnies sont fréquentes au comptoir de pharmacie.

On estime qu'environ 40 % des Français présentent un trouble du sommeil et que près de 15 % de la population française souffre d'insomnie.

Ces difficultés relatives au sommeil, retrouvées en nombre important dans la population française conduisent souvent à prendre un traitement médicamenteux pour lutter contre ces insomnies.

L'insomnie, mal des pays industrialisés, touche de plus en plus de personnes et entraîne une augmentation significative de la prise d'hypnotique en France. En 2015, c'est presque 13,4 % de la population française qui a au moins une fois consommé une benzodiazépine. Cette même année près de 65 millions de boîtes de benzodiazépines ont été consommées en France [1] ; ramené à la population française, cela représente une boîte par habitant.

L'insomnie monopolise, questionne et gêne toutes les générations depuis très longtemps. Une fois ce constat fait, il est nécessaire de comprendre comment le sommeil fonctionne et quelle ressource du corps humain il mobilise, ce sera le thème de notre première partie. Dans un second temps nous allons définir ce qu'est l'insomnie.

Depuis la seconde moitié du XX^{ème} siècle et la découverte de la chimie moderne, les chercheurs découvrent de nombreuses molécules ayant une application dans le traitement de l'insomnie. L'insomnie devient une pathologie que l'on peut traiter et appréhender, les traitements vont évoluer au fil des décennies pour arriver à ceux que l'on connaît aujourd'hui, mais dans quelle mesure ?

C'est à cette question que nous avons voulu répondre en nous replongeant dans des spécialités extraites du dictionnaires Vidal des années 1950 à 2016.

Ce sera le sujet de la troisième partie.

Actuellement, les recommandations concernant la prise en charge de l'insomnie évoluent et laissent plus de place aux thérapies alternatives. La mélatonine, hormone du sommeil, est aujourd'hui préconisée pour les troubles de l'endormissement.

Nous nous attacherons à faire le point sur ces recommandations actuelles dans la quatrième partie.

Enfin en 2013, un texte inclus dans la pharmacopée française encadre l'utilisation des plantes médicinales utilisables en tisane. Cette réglementation ouvre la possibilité au pharmacien d'officine de créer lui-même ses préparations pour tisane à base de drogues végétales en vrac. La cinquième partie est destinée à présenter la tisane comme alternative aux traitements hypnotiques chimiques classiques pour lutter contre l'insomnie.

Nous détaillerons ensuite dans cette partie les plantes se référant au sommeil afin de connaître les spécificités de chacune et savoir dans quel cas les utiliser.

Le sommeil

A. Histoire de la nuit et du sommeil

L'espèce humaine subit l'alternance jour/nuit, ce qui lui confère un mode de vie qui se décompose entre une période d'activité le jour, propice à l'exploration de l'environnement, à la découverte, la mémorisation, l'apprentissage et une phase de repos la nuit.

L'humain possède des capacités de vision nocturne très limitées, ce qui le pousse à se protéger des menaces qu'il ne pourra pas détecter la nuit. La nuit devient donc un temps de vulnérabilité, où il faut se cacher pour se reposer.

Le rythme biologique de l'humain va se synchroniser sur l'alternance jour-nuit, c'est-à-dire sur une période de 24 heures.

La découverte du feu va révolutionner la perception de la nuit en apportant une source de lumière artificielle et de chaleur : c'est l'époque des premières veillées, des repas autour du feu.

On peut désormais repousser le moment du coucher pour préparer la journée du lendemain, c'est-à-dire planifier, réfléchir, construire des armes de chasse...

L'homme devient maître de son propre temps de sommeil et peut s'approprier la nuit.

Ce sont réellement les romains qui vont développer les activités nocturnes (théâtres, fêtes nocturnes...).

Durant le Moyen-Age, la nuit va redevenir un moment d'angoisse. Avec la christianisation du monde de l'époque, la nuit sera propice aux démons, aux peurs ancestrales qui ressurgissent comme celles des loups.

C'est le moment de l'angoisse, de l'anxiété et de l'insomnie.

Le déploiement de l'éclairage public par Louis XIV en 1667 va créer de nouvelles perspectives, les activités diurnes peuvent se faire la nuit et l'activité nocturne naissante fait chuter le temps de sommeil de la population.

Durant les siècles suivants, la vie nocturne se développe encore et touche de plus en plus de personnes (travailleurs, paysans...).

La dernière étape de modernisation de la vie nocturne sera l'arrivée de l'électricité et des ampoules à incandescence dans la première partie du XXème siècle étendant encore le champ des possibles avec l'ouverture nocturne des cafés, restaurants, usines, rencontres festives ...

Comme elle l'était dans le passé, la nuit reste un moment d'angoisse et d'anxiété pour de nombreuses personnes, déstructurant leur sommeil et nécessitant une prise en charge multidisciplinaire.

B. Définition

Le sommeil, besoin universel et inévitable occupe près d'un tiers de notre vie.

Il est décrit comme un « Etat physiologique normal et périodique caractérisé essentiellement par la suspension de la vigilance, la résolution musculaire, le ralentissement de la circulation et de la respiration et par l'activité onirique » [2]

Cette définition reprend l'ensemble des caractéristiques du sommeil :

- Une vigilance diminuée,
- Des rythmes physiologiques qui ralentissent (la température corporelle baisse, les muscles se relâchent, la fréquence de la respiration décroît...)
- Une activité onirique, qui correspond à une période de rêve intense sur le plan cérébral (sommeil paradoxal)

Cette définition a ses limites, elle ne tient compte que du point de vue comportemental. Le sommeil est également défini par un changement de rythme des ondes cérébrales exploré par électrophysiologie cérébrale.

C. Le sommeil : une nécessité

Le sommeil est une activité réparatrice pour l'organisme, elle permet de restaurer le niveau d'énergie nécessaire au corps humain pour conduire une nouvelle journée.

Le sommeil, fonction vitale, participe à l'apprentissage, à la croissance de l'organisme chez les enfants via la sécrétion d'hormones du développement, la régulation des systèmes de l'organisme etc...

Lors de la phase de repos du système nerveux durant le sommeil, les connexions neuronales se réorganisent. Le sommeil permet également au cerveau d'éliminer les déchets accumulés durant la journée (toxines...) en profitant d'une activité électrique différente de celle du stade de l'éveil.

Les conséquences d'un manque de sommeil sur la santé sont :

- La perturbation du métabolisme glycémique de l'organisme avec des prises alimentaires plus fréquentes pour lutter contre la fatigue
- Une fatigue généralisée avec un manque de concentration et de mémorisation durant la journée
- Une baisse de la vigilance, pouvant se traduire par des chutes (personne âgée)

- Des troubles de l'humeur avec des retentissements possibles sur la vie sociale de la personne
- Un système immunitaire moins performant dû à la fatigue générale.

Le sommeil jouant un rôle important dans les processus cognitifs, des études ont montré, chez l'enfant, qu'une privation de sommeil entraîne un défaut d'apprentissage et de mémorisation[3] à plus ou moins long terme.

De plus, il est démontré qu'un défaut de sommeil chronique chez l'enfant, va influencer son développement pouvant créer des retards de développement irréversibles[4].

Des études révèlent également l'impact des rythmes de sommeil décalés pour les travailleurs de nuit car le rythme de travail est morcelé avec une dégradation directe sur la qualité de vie des travailleurs [5], et sur leur vigilance, causant des accidents de travail plus fréquents et plus graves.

D. Le besoin en sommeil

Le besoin en sommeil n'est pas constant au fil des années, un nouveau-né a besoin d'environ 15-16h par jour, alors qu'une personne de plus de 65 ans se contentera de 7-8h.

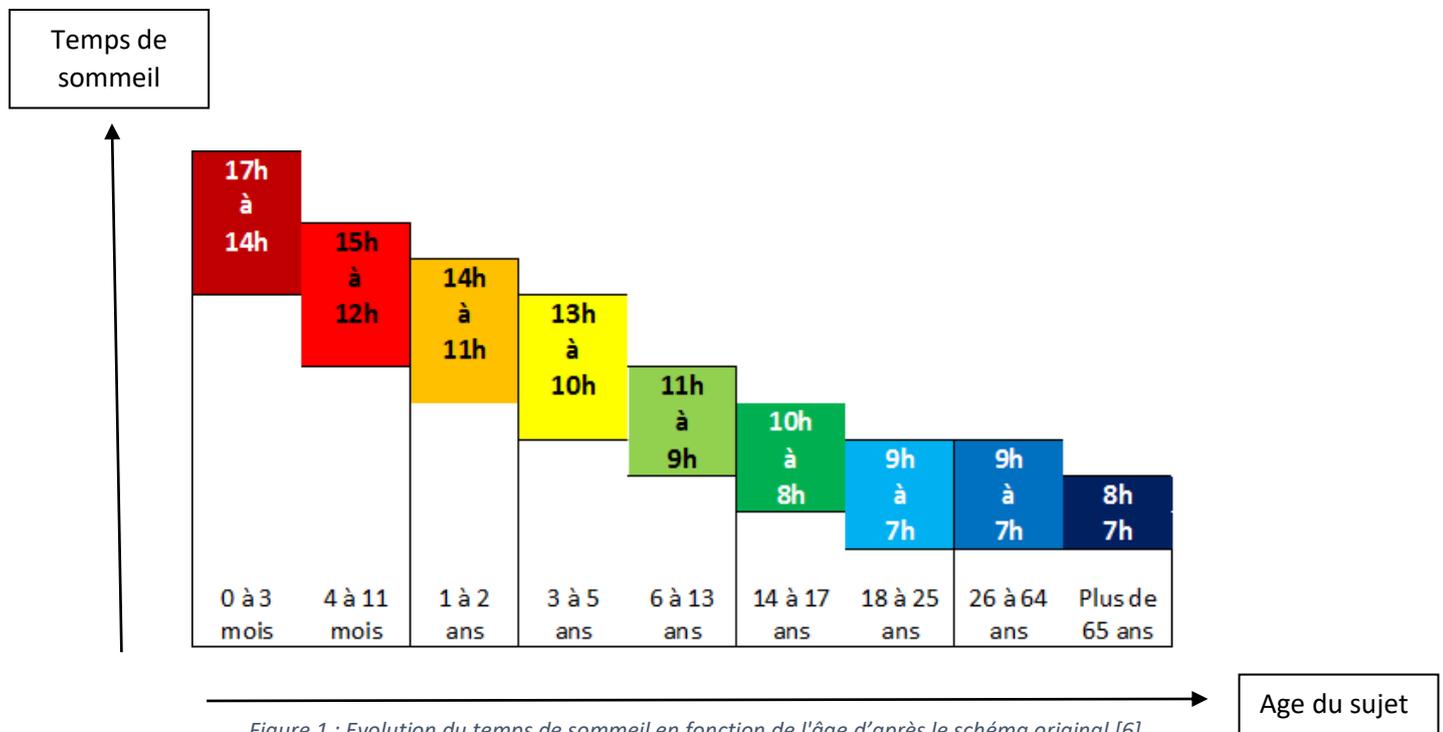
Cela s'explique par la différence des besoins cérébraux ; le nouveau-né a besoin de sommeil pour développer son réseau cognitif, permettre la maturation de son système nerveux central.

L'horloge biologique met du temps à se régler, l'horloge du nouveau-né va se mettre en place au fur et à mesure de la répétition des alternances jour/nuit.

Le temps de sommeil chez l'enfant est très important, l'enfant grandit et est en plein développement.

Il faut respecter ce temps nécessaire et éviter le plus possible une désynchronisation de l'horloge interne qui va influencer, de manière négative, le développement de l'enfant.

A partir de 65 ans, le temps d'endormissement va s'allonger avec l'âge. Plus le temps passe, plus il est difficile de s'endormir vite et de se rendormir, ce qui explique que le temps de sommeil se raccourcit.



E. Les différents chronotypes

Le chronotype permet de définir les caractéristiques du sommeil d'un individu.

Créé en 1976, le questionnaire de Jim A. HORNE et Olov ÖSTEBERG permet, en 19 questions, de définir ce chronotype.

Le questionnaire est orienté par des réponses sur les heures de coucher et de lever, de la forme en fonction de la journée et du moment de la journée où la personne se sent le plus en possession de ses capacités. [7]

Ce test de « matinalité-vespéralité » permet de classer les individus en trois chronotypes :

- Le chronotype matinal : Tendance à se coucher tôt et se lever tôt, la personne dispose d'une énergie importante dès le lever et rencontre des difficultés pour rester éveillée tard le soir.
- Le chronotype tardif ou vespéral : La personne aura tendance à se coucher tard et se lever tard, elle ne sera pas performante en début de journée et la démarrera très lentement. En revanche elle dispose d'une énergie importante le soir à la veillee.
- Le chronotype neutre : c'est un état intermédiaire où les personnes ont des caractéristiques matinales et vespérales sans pouvoir être classées dans l'une des deux catégories précédentes.

Les chronotypes évoluent avec l'âge pour un même individu :

- Les enfants en bas-âge ont tendance à être plutôt du matin.
- Les adolescents préfèrent nettement veiller tard et donc se réveiller plus tard.

- L'âge adulte définit le chronotype spécifique de l'individu (matinal, vespéral ou neutre).
- Après 60 ans environ, on devient des personnes se levant tôt.

F. L'état du sommeil en France

Le temps de sommeil en France est un indicateur de la vie des Français. Avec des loisirs grandissants, des nouvelles technologies toujours plus présentes dans la chambre à coucher, le temps de sommeil diminue en France.

Le Baromètre de santé publique de 2017 [8] sur le temps de sommeil révèle que le temps moyen de sommeil en 2010 était d'environ 7h13 alors qu'il n'est plus que de 6h55 en 2017 pour des personnes de 18 -75 ans.

Cette diminution du temps de sommeil marquée s'accroît ces dernières années.

Concernant les troubles du sommeil¹, le baromètre de santé publique rapporte un taux d'insomnie de 13,1 % dans la population des 18-75 ans. Le pourcentage d'insomnie chronique est différent selon le sexe. Près de 9,1 % d'hommes en souffrent alors que la proportion d'insomnie chronique grimpe à 16,9 % chez les femmes. Une différence qui interpelle par son ampleur, presque deux fois plus de femmes que d'hommes présentent des insomnies chroniques.

La situation financière semble avoir un lien avec le temps de sommeil. Le baromètre révèle un temps de sommeil de plus de 20 minutes supérieur chez les personnes à l'aise financièrement en comparaison d'individus plus démunis.

Cette inégalité sociale est préoccupante tellement la durée du sommeil est capitale pour prévenir l'apparition des maladies (surpoids, stress chronique, maladie Alzheimer [9]) et des accidents de travail.

Les troubles du sommeil perçus durant les 8 derniers jours est en augmentation depuis 1995, ils concernent près d'un français sur deux de la tranche d'âge des 18-75 ans.

Année	1995	2000	2005	2010	2017
Hommes	35,9%	41,3%	40,8%	40,4%	42,0%
Femmes	51,2%	55,0%	52,7%	55,2%	56,4%
Ensemble	43,7%	48,3%	47,0%	48,0%	49,4%

Source : Baromètres santé 1995, 2000, 2005, 2010, 2017.

Figure 2 : Evolution de la proportion des personnes déclarant des problèmes de sommeil au cours des 8 derniers jours. Comparaison de 1995 à 2017 en fonction du sexe sur la tranche d'âge des 18-75 ans [8]

¹ Troubles du sommeil : Altération par un dysfonctionnement des cycles du sommeil. Ces troubles sont classés en trois catégories : les dyssomnies, les parasomnies, les troubles d'origine psychiatrique ou neurologique.

Un français sur deux, de 18 à 75 ans, décrit des difficultés liées sommeil au cours des 8 derniers jours. La prévalence de ces symptômes amène les troubles du sommeil au premier plan des préoccupations de santé publique.

G. Le rythme circadien

Le cycle du sommeil chez l'homme repose sur une période d'un jour, l'alternance jour/nuit se réalise sur une période de 24h. L'organisme a donc des phases successives d'éveil et de sommeil sur une période de 24h, ces phases sont corrélées à l'alternance de luminosité (jour/nuit).

Une « horloge interne » synchronise les différents rythmes de l'organisme ayant un impact sur le sommeil notamment la diminution de la température corporelle, la production de mélatonine, la diminution de l'activité cérébrale.

Elle est localisée dans le noyau suprachiasmatique de l'hypothalamus antérieur.

Cette structure est composée de milliers de neurones. Elle est localisée au-dessus du chiasma optique.

Ce noyau suprachiasmatique reçoit des informations de la rétine grâce à des fibres nerveuses photosensibles qui vont renseigner l'organisme sur la luminosité extérieure et donc sur l'évolution jour/nuit.

Il existe deux facteurs de calibration de l'horloge interne sur 24 h :

- Une composante « endogène » interne qui n'est pas réellement de 24h
- Une composante « exogène » qui est influencée par l'environnement dans lequel l'organisme évolue : chaleur, luminosité, saisons, veille/sommeil... Ces facteurs sont appelés des donneurs de temps ou encore synchroniseurs.

C'est cette dernière composante, grâce aux donneurs de temps, qui calibre l'horloge sur 24h : le rythme d'un jour sur Terre.

L'horloge interne peut donc passer sur des rythmes allongés ou diminués en fonction de ces facteurs donneurs de temps.

Les expériences dites libre cours (hors du temps), vont influencer les stimuli de l'environnement (luminosité, contact extérieur), elles montrent un dérèglement de l'horloge interne, qui va se corriger quelque temps après la réapparition des facteurs extérieurs.

Expérience de Jürgen Aschoff[10] :

Afin de prouver que les stimuli lumineux sont importants pour le rythme circadien, une expérience qui consistait à isoler une personne dans une chambre, sans repères

chronologiques a montré que l'horloge interne du sujet se dérègle complètement au bout de plusieurs jours.

Une fois les stimuli de luminosité réintroduits, son horloge interne se recalcule sur un rythme d'environ 24 heures.

L'évolution du rythme circadien tout au long de la journée est une donnée importante pour réaliser les bonnes actions au bon moment.

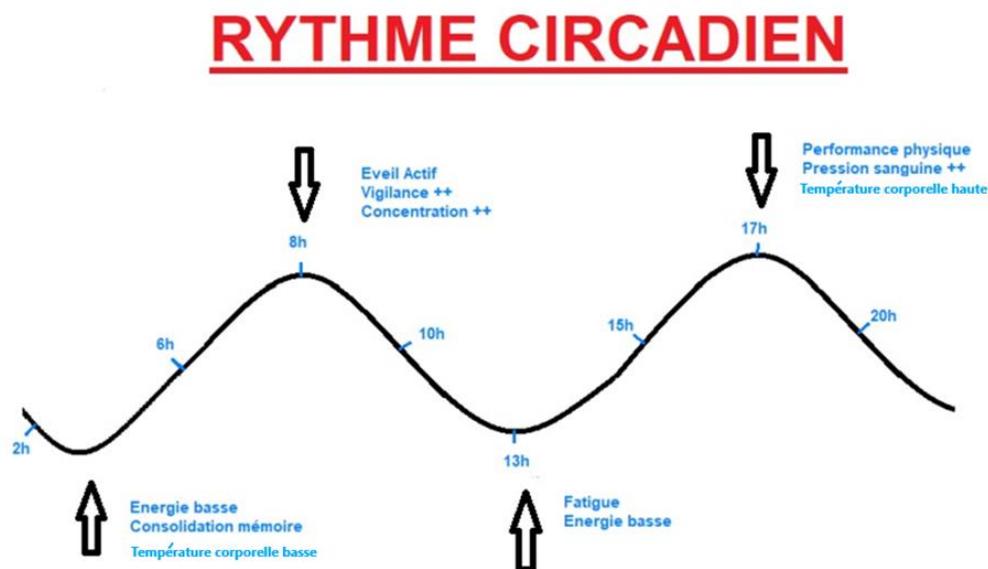


Figure 3 : Variation d'énergie en fonction des heures de la journée : représentation du rythme circadien d'après le schéma de : <https://apprendreplusvite.com/travailler-en-suivant-le-rythme-de-la-vie-le-rythme-circadien/>

On voit très nettement que les pics d'énergie sont vers 8h du matin et 17h le soir. Il est donc possible de faire une sieste vers 13h lorsque l'énergie est la plus faible et réaliser ses activités physiques vers 17h afin d'améliorer la diminution d'énergie nécessaire à l'endormissement.

H. Les hormones du sommeil

Le rythme circadien est synchronisé par des hormones qui influencent les mécanismes du sommeil et du réveil dans le corps humain (endormissement, durée du sommeil...)

Ces hormones principales du sommeil sont : la mélatonine et le cortisol.

a. La mélatonine

La mélatonine (N-acétyl-5-méthoxy-tryptamine) est une hormone produite par la glande pinéale (glande au centre du cerveau).

Elle est synthétisée à partir du tryptophane qui est métabolisé, dans un premier temps, en sérotonine (neurotransmetteur important dans les modulations d'humeurs) puis dans un second temps, en mélatonine.

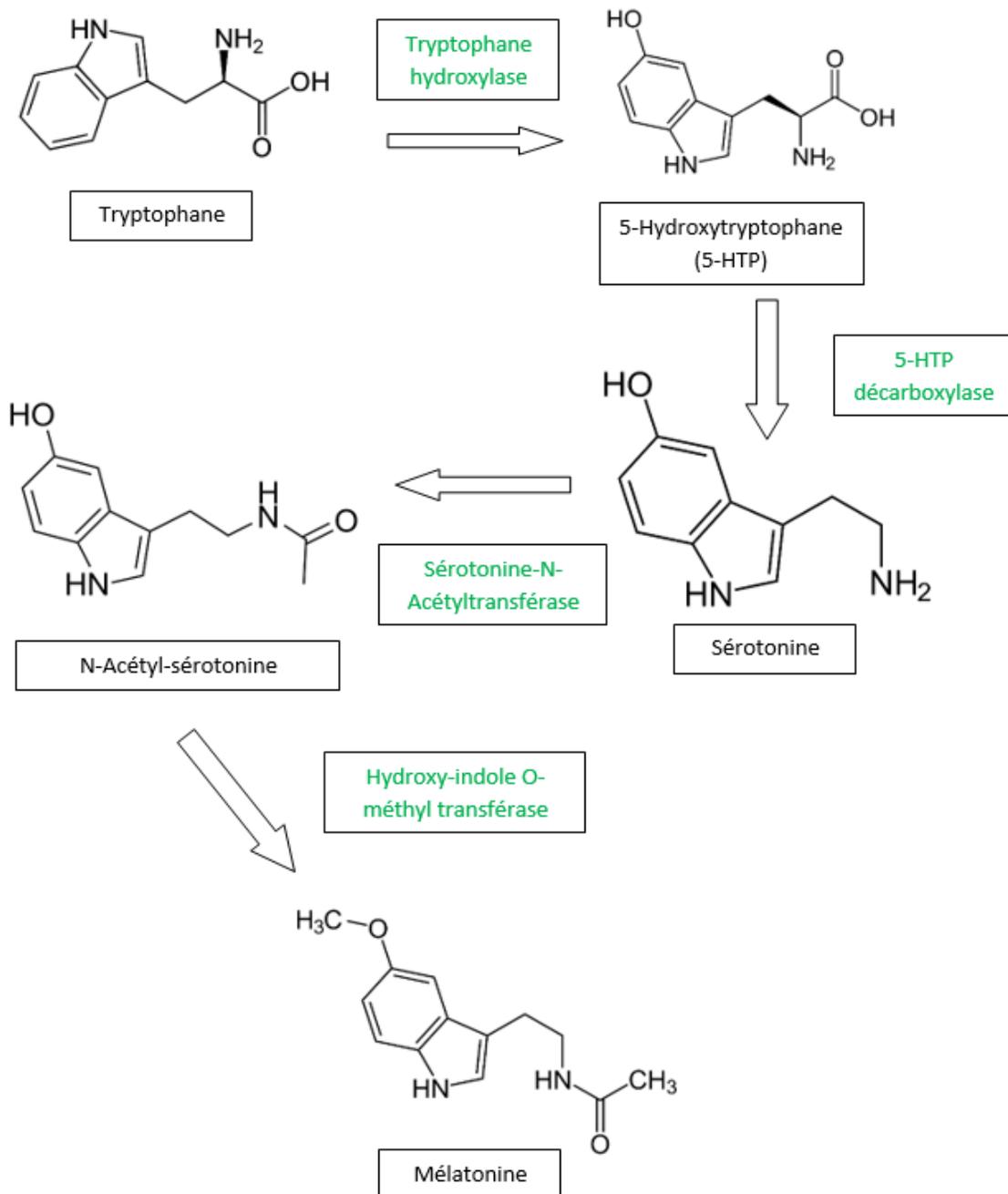


Figure 4 : Schéma de la synthèse de la mélatonine dans le corps humain à partir de son précurseur : le tryptophane

La mélatonine est une hormone dépendante de la lumière. La sécrétion de mélatonine est stimulée lors des phases d'obscurité et est inhibée par une exposition à la lumière. C'est elle qui va transmettre la durée de la période nocturne à l'organisme.

Elle permet à l'organisme humain de s'adapter, l'été, à l'allongement des journées et à leur raccourcissement l'hiver.

A cette époque la lumière n'était que celle de l'astre solaire (durant la Préhistoire avant la découverte du feu et de sa lumière).

L'été, la mélatonine n'était produite que tardivement en raison d'une grande plage lumineuse, ce qui favorisait l'activité le soir. Durant l'hiver, les journées étant plus courtes, la synthèse de la mélatonine était donc précoce, ce qui favorisait un endormissement plus précoce.

Le niveau de mélatonine évolue en fonction du moment de la journée et de la nuit.

La concentration plasmatique de mélatonine devient presque indétectable dans la journée et atteint un pic vers 3-4h du matin.

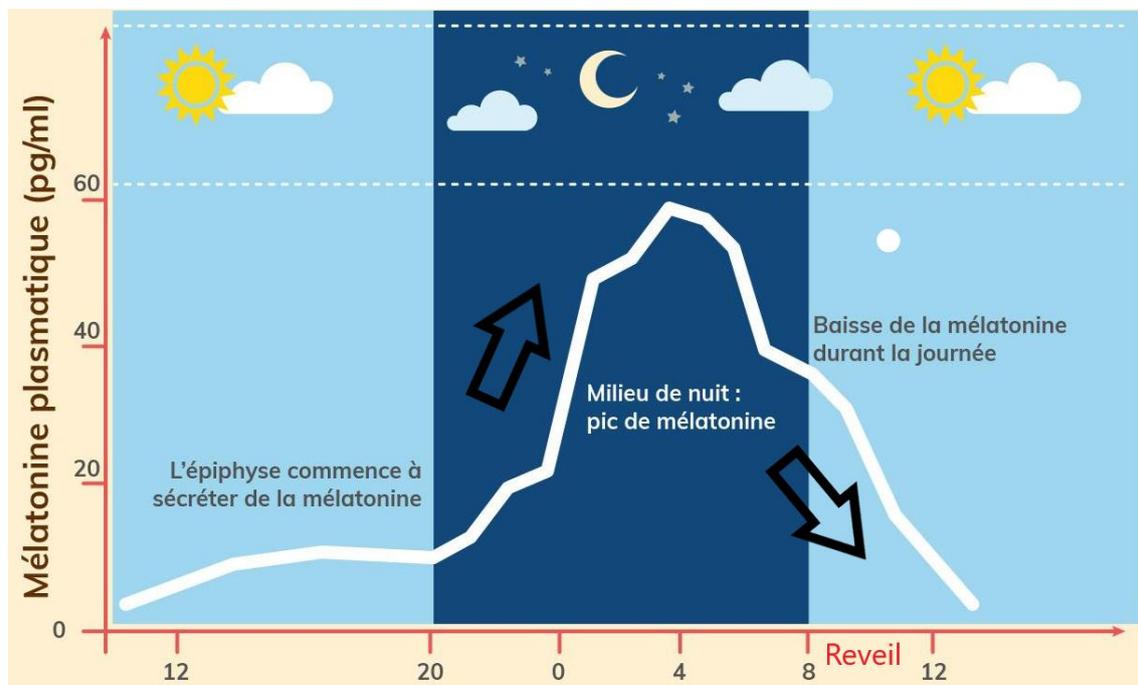


Figure 5 : Evolution du taux plasmatique de mélatonine chez l'humain sur 24 heures. (D'après le schéma <https://www.pensante.fr/melatonine-lhormone-du-sommeil>)

La mélatonine influence le rythme circadien, elle joue un rôle sur la température corporelle, la sécrétion du cortisol mais également sur des fonctions biologiques comme le système immunitaire et la reproduction.

Les récepteurs à la mélatonine appelés MT1 et MT2 sont très présents dans le corps humain. Ils sont nombreux dans les tissus comme le type MT2 qui est trouvé dans le pancréas.

C'est une hormone qui va majoritairement induire le sommeil et le stabiliser par les différentes actions qu'elle exerce. Elle est une hormone capitale du sommeil.

Encore aujourd'hui, de nombreux chercheurs tentent de comprendre les multiples aspects biologiques de cette hormone du sommeil, aussi bien au niveau de son métabolisme dans l'organisme que de son rôle biologique.

b. Le cortisol

Le cortisol est une hormone sécrétée par les deux glandes surréaliennes.

Il est synthétisé à partir du cholestérol dans la zone fasciculée du cortex de la surrénale. Le cortisol est ensuite excrété sous l'influence de l'axe hypothalamo-hypophysaire.

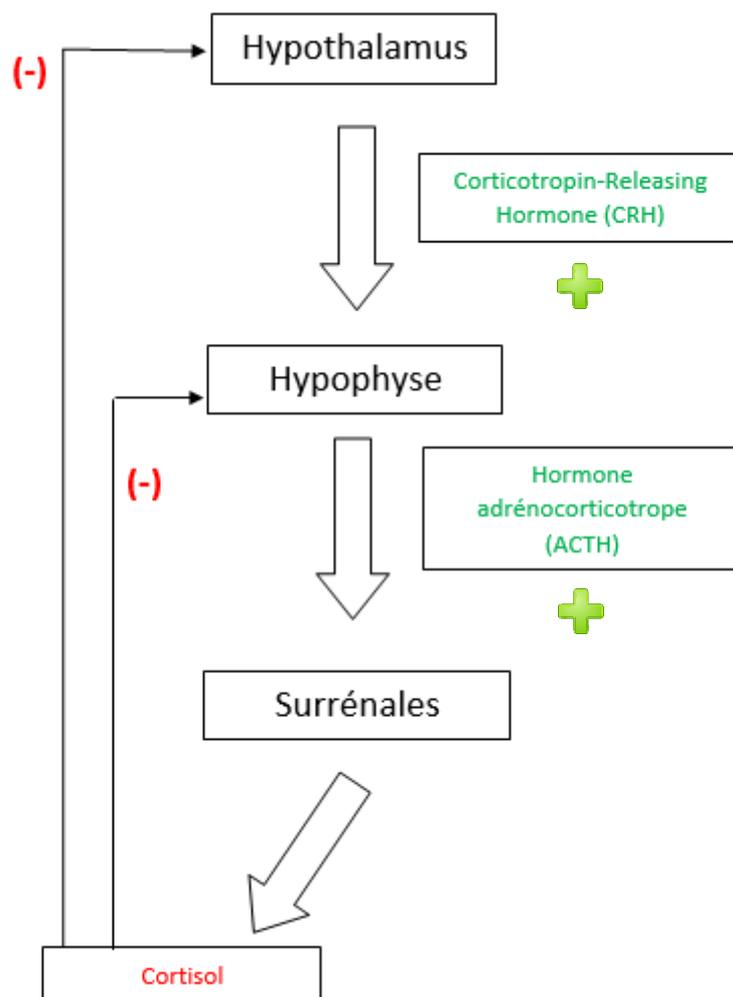


Figure 6 : Axe de régulation de la sécrétion de cortisol

Il agit sur les récepteurs aux glucocorticoïdes qui régulent la transcription des gènes.

Il régule également la voie de synthèse des catécholamines (voie du stress).

Le cortisol est l'hormone du stress et de l'éveil (réduit l'envie de dormir et maintient la conscience).

Il augmente le cycle du glucose (néoglucogénèse) afin de créer de l'énergie pour l'organisme au réveil. Il est donc activateur des voies sympathiques du système nerveux central de l'organisme.

C'est un puissant modulateur du rythme circadien.

Contrairement à la mélatonine, le cortisol atteint son pic maximal de concentration le matin (entre 6h et 8h) et diminue tout au long de la journée pour être presque nul au début de nuit. C'est pour cela que la cortisolémie (taux de cortisol dans le sang) est réalisée le matin afin de doser l'hormone à son taux maximum.

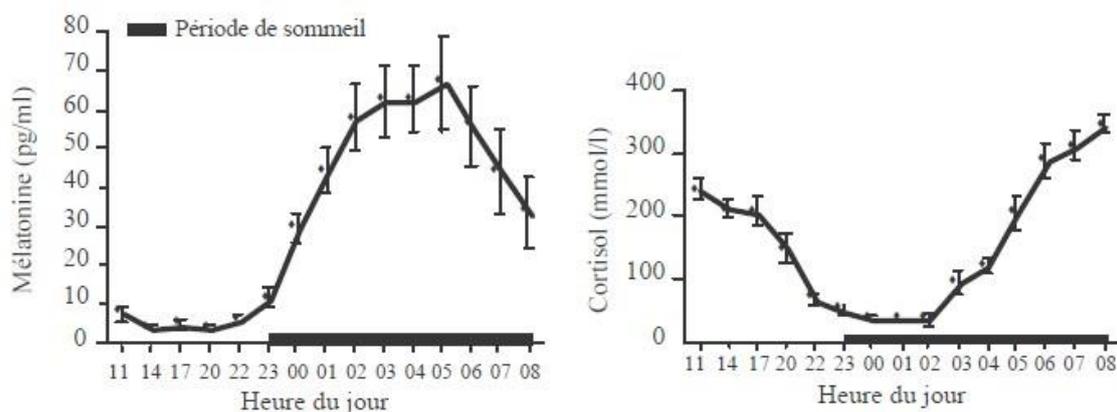


Figure 7 : Variation circadienne des concentrations plasmatiques de la mélatonine et du cortisol (d'après Touitou et coll., 1984) [9]

On remarque une opposition de sécrétion de ces deux hormones, la synthèse de la mélatonine est importante à 22h alors que celle du cortisol commence à 2-3h du matin et est maximale vers 8h.

On comprend, sur ces graphiques, la difficulté rencontrée par les travailleurs de nuit qui vont se coucher lorsque le taux de mélatonine est le plus bas alors que le taux de cortisol qui maintient l'éveil est au plus haut.

Le cortisol vient donc s'opposer aux effets de la mélatonine par la cinétique de sa sécrétion et par son rôle dans l'organisme.

I. Neurotransmetteur impliqué dans les cycles du sommeil

a. Le GABA : Acide gamma-aminobutyrique

Le GABA est un neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central.

On retrouve le GABA dans les synapses des cellules du système nerveux, son excrétion est favorisée par les ions calcium.

i. La synthèse du GABA :

Elle se fait à partir de l'alpha-cétoglutarate et de la glutamine.

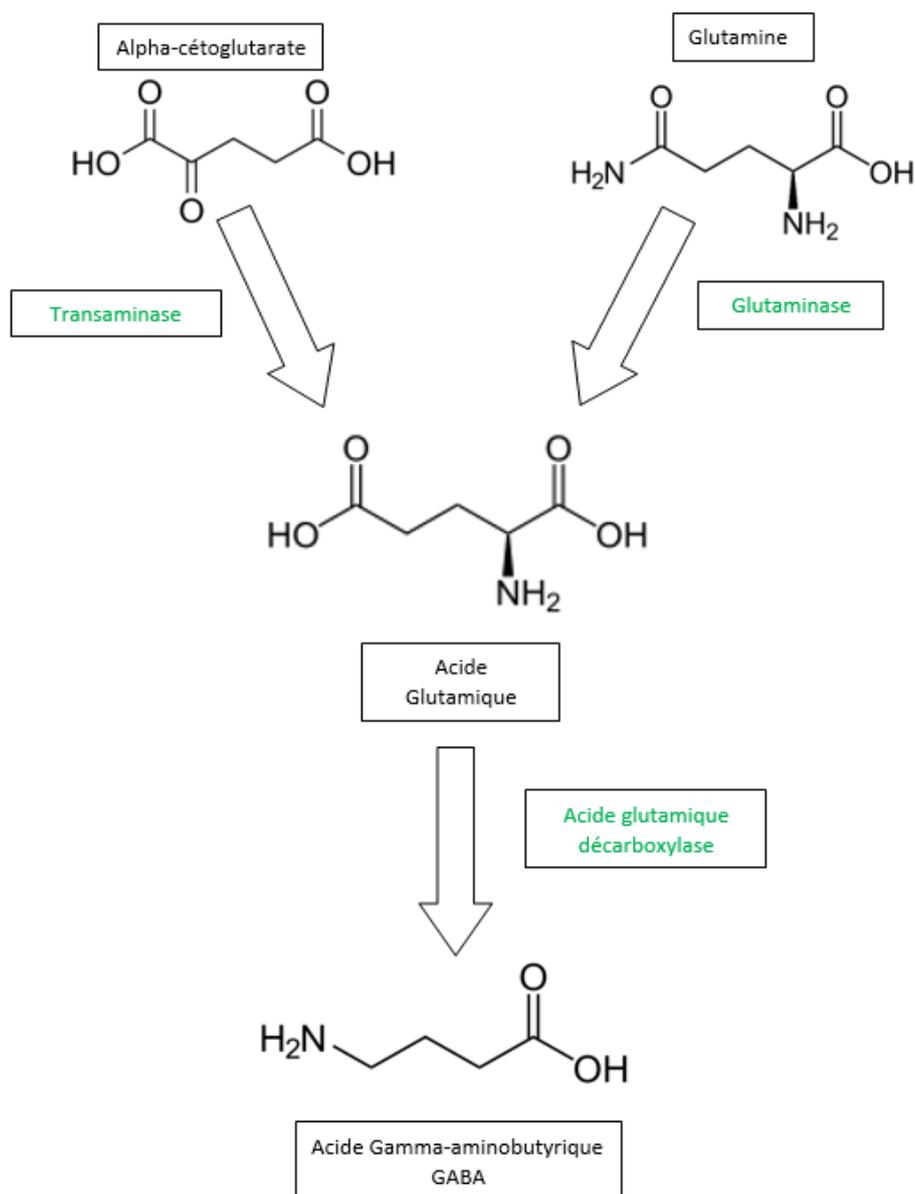


Figure 8 : Voie de synthèse du GABA

ii. Les récepteurs du GABA (récepteur GABAergique)

Les récepteurs GABA se trouvent dans la région post-synaptique sur la membrane du neurone, ils participent à la transduction de l'information neuronale.

C'est le principal neurotransmetteur inhibiteur de la transmission neuronale.

Les tissus riches en récepteurs GABA sont les tissus nerveux. Ces récepteurs sont présents dans 30 à 40 % des neurones du cerveau.

Il existe deux types de récepteurs aux GABA :

- Les récepteurs GABA_A

Les récepteurs GABA_A sont membres de la famille des « récepteurs de types canaux ioniques ». La fixation du neurotransmetteur GABA sur le site de reconnaissance provoque l'ouverture du canal chlorure (Cl⁻).

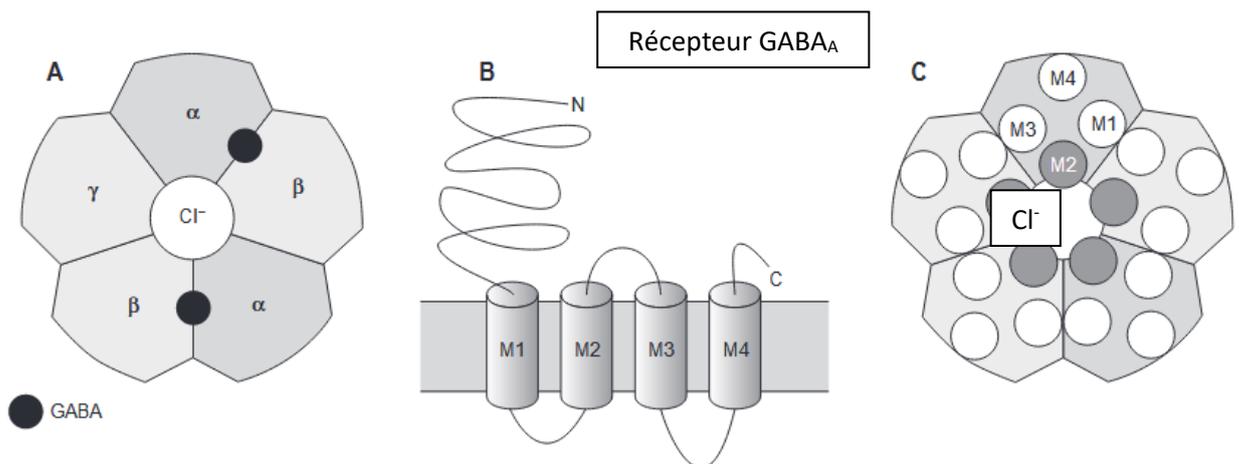


Figure 9 : A. Les 5 sous-unités du récepteur GABA alpha 1 et 2, beta 1 et 2, gamma

B. Chaque structure est composée de 4 unités transmembranaires M1, M2, M3, M4.

C. Localisation des sous-unités transmembranaires dont la sous-unité M2 qui compose le canal chlorure.

D'après le schéma original [11]

Le GABA, en se fixant sur le récepteur (GABA_A) des cellules nerveuses, va favoriser l'entrée des ions chlorure (Cl⁻) dans la cellule nerveuse et causer une hyperpolarisation de cette dernière.

Le milieu intracellulaire, chargé négativement, voit sa polarité s'accroître avec l'entrée de charges négatives : la différence de polarité entre le milieu intracellulaire et extracellulaire s'accroît.

Il faut donc un signal électrique plus important en amont du récepteur pour causer une dépolarisation de la cellule afin d'induire une réponse au signal et propager l'information.

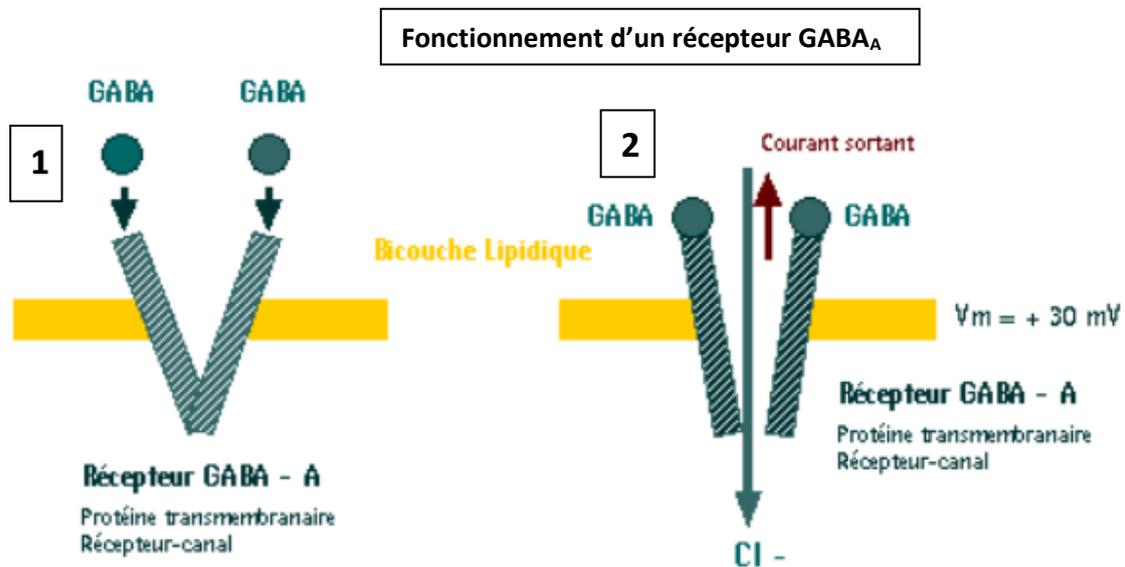


Figure 10 : Fonctionnement d'un récepteur GABA

1. La fixation du GABA sur le récepteur induit un changement de conformation spatiale de ce dernier.
2. Ce changement de conformation ouvre le canal chlorure et permet l'entrée d'ions Cl⁻ entraînant une hyperpolarisation du milieu intracellulaire qui devient très négatif.

D'après le schéma original [12]

- Les récepteurs GABA_B :

Les récepteurs GABA_B sont membres de la famille des récepteurs dit « couplés à la protéine G² ».

Le récepteur est composé d'une association de deux monomères comportant chacun 7 domaines transmembranaires ; GABA_B R1 qui lie la molécule de GABA et le second GABA_B R2 qui active la protéine G afin de moduler l'ouverture et la fermeture du canal ionique associé au récepteur GABA_B. En effet chaque récepteur GABA_B a une protéine G qui est soit liée à un canal calcique (Ca²⁺) soit liée à un canal potassique (K⁺).

Dans les deux cas, les récepteurs permettent une modulation de l'inhibition du système nerveux central.

² Les récepteurs couplés à une protéine G sont des récepteurs composés d'une chaîne d'acide aminés sous forme d'une hélice alpha à 7 domaines transmembranaires. La protéine G va fixer un substrat, et va ainsi activer une protéine effectrice. Cette protéine effectrice module l'activité du récepteur.

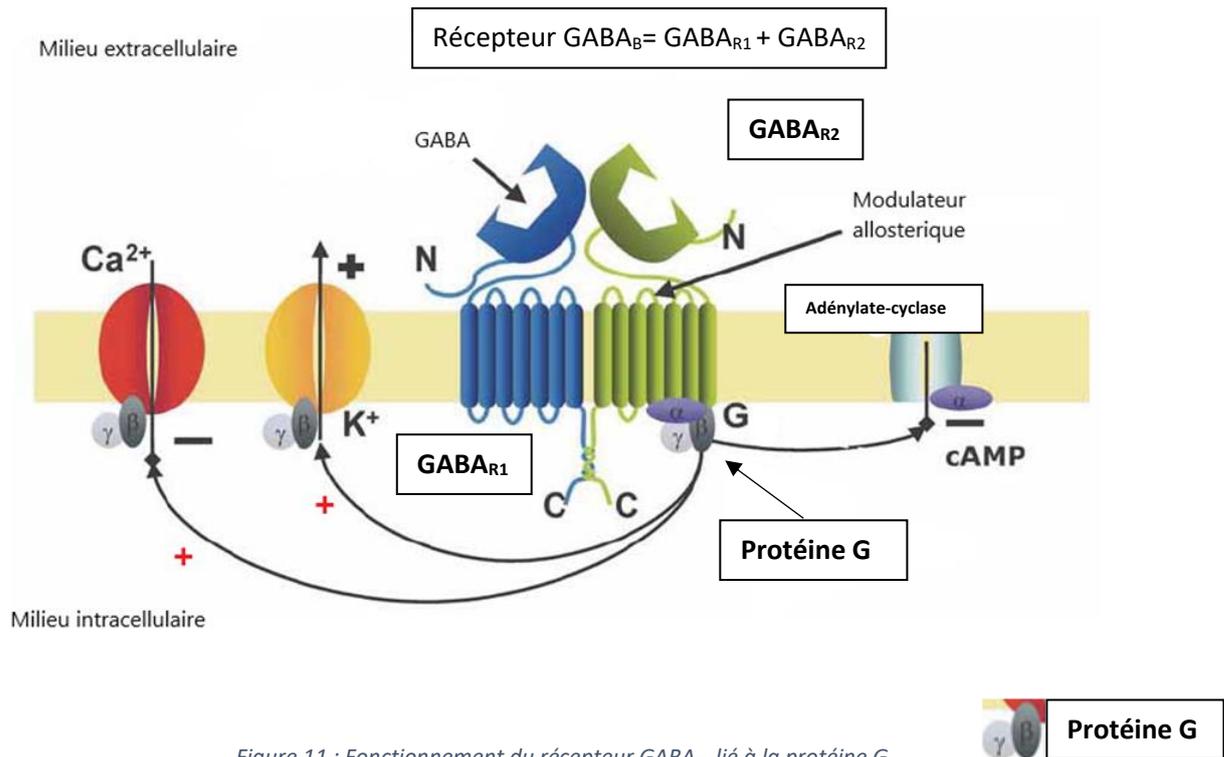


Figure 11 : Fonctionnement du récepteur GABA_B, lié à la protéine G

Ces récepteurs étant inhibiteurs de l'information nerveuse, il existe de nombreux médicaments qui agissent sur la fixation du GABA (benzodiazépines, anticonvulsivants, barbituriques, alcool...).

En raison d'une utilisation importante par les médecins et donc d'une part de marché importante, les laboratoires pharmaceutiques ont développé de nombreuses spécialités concernant les maladies telles que : la dépression, l'anxiété, l'insomnie...

iii. Le GABA et le sommeil :

Le GABA induit, par ses propriétés inhibitrices des informations neuronales, une inhibition partielle de l'activité cérébrale et possède un effet dépressur du système nerveux central. C'est donc lui qui permet de diminuer les stimuli que reçoit le système nerveux central et permet au cerveau d'entrer dans un état propice au sommeil.

Le GABA est un neurotransmetteur inhibiteur qui est mis en cause dans l'insomnie primaire³ :

- Des études relient le taux de GABA étudié par spectroscopie par résonance magnétique et les problèmes d'insomnies primaires, en effet le GABA serait en défaut dans la majorité des insomnies primaires. [13]

³ Dans les insomnies primaires, la perturbation du sommeil n'est pas secondaire à une autre maladie : l'insomnie se révèle être la maladie. Si l'insomnie est due à une autre maladie, on parle alors d'insomnie secondaire.

J. Les différents stades du sommeil

Nous pouvons étudier le cerveau par les signaux électriques de l'activité cérébrale.

Le sommeil est différencié en une alternance de phases.

Ces trois phases de sommeil sont : l'éveil, le sommeil lent et le sommeil paradoxal.

Ces trois phases d'état se caractérisent chacune par une activité électrique spécifique étudiée grâce à la polysomnographie.

a. La polysomnographie

La polysomnographie est un examen médical qui analyse le sommeil de la personne afin d'étudier les troubles du sommeil comme l'insomnie et le syndrome d'apnée du sommeil.

La polysomnographie est composée :

- De l'électro-encéphalogramme
- De capteurs qui enregistrent les mouvements respiratoires, oculaires, du cœur...

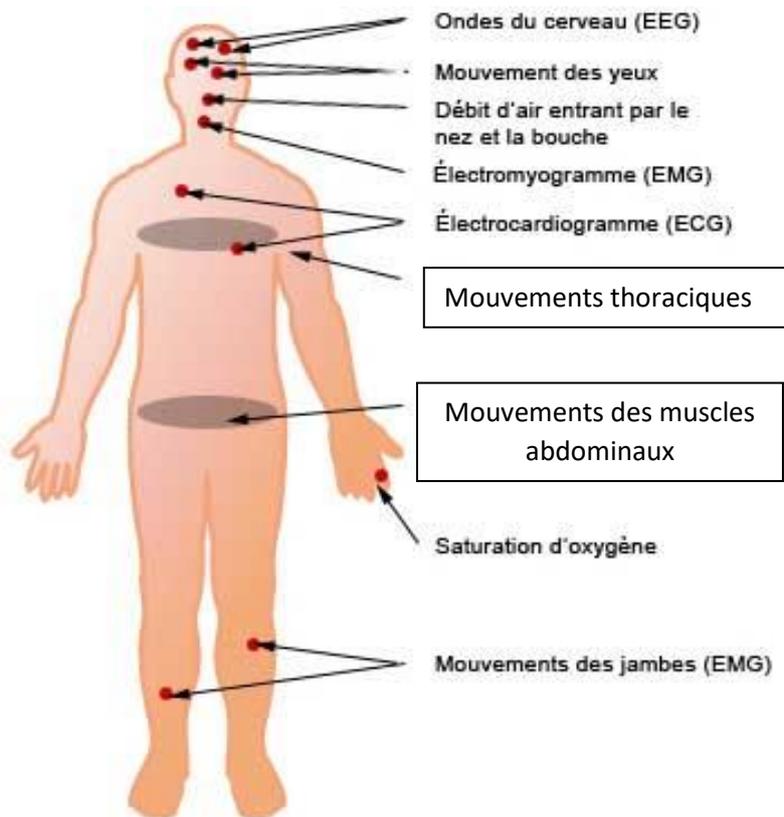


Figure 12 : Représentation des différents capteurs nécessaires pour l'examen de polysomnographie d'après le schéma original [14]

Tous ces capteurs permettent une analyse fine des comportements du corps humain lors des phases de sommeil.

Le patient vient passer une nuit dans la structure et dort « normalement » avec cet appareillage.

Le tracé obtenu est un tracé où sont exprimés, en ordonnées les mesures des capteurs, et en abscisse le temps de recueil de la mesure.

On obtient donc un tracé dynamique où chaque mouvement est enregistré en fonction du temps.

b. L'électroencéphalogramme (EEG)

Des électrodes recueillent l'activité électrique des couches superficielles du cortex cérébral et un tracé est réalisé ; cet examen est un EEG : un électroencéphalogramme.

Plus précisément, les électrodes (entre 12 et 21), sont réparties de manière symétrique sur l'ensemble du cuir chevelu préalablement préparé avec une pâte de silice pour un contact optimal.

Les électrodes recueillent l'activité électrique (en μV) qui circule entre le corps cellulaire et la dendrite du neurone.

Le signal obtenu est un tracé représentant l'intensité électrique cérébrale perçue par l'électrode en fonction du temps.

Ces ondes ne sont pas une réponse à un stimulus extérieur, elles sont produites de manière spontanée par l'encéphale.

Chaque courant électrique recueilli est exprimé en μV .

Les scientifiques ont séquencé le tracé obtenu afin de classer les différentes ondes recueillies en rythme cérébral.

Ces rythmes cérébraux sont caractérisés par la fréquence et l'amplitude des ondes qui les composent.

Les différents rythmes observés à l'EEG :

- Rythme Alpha : Ces ondes sont caractéristiques d'un état d'éveil ou de méditation léger
- Rythme Beta : Ondes caractéristiques d'un état d'éveil lorsque l'attention est requise.
- Rythme Delta : Uniquement des ondes lentes, retrouvées lors d'un sommeil sans rêve ou d'une activité de méditation profonde
- Rythme Thêta : Ondes du sommeil profond. Ces ondes sont responsables de l'apprentissage et de la consolidation de la mémoire

Delta Inférieure à 4 Hz	Thêta 4-8 Hz	Alpha 8-13 HZ	Bêta 13-35 HZ
Sommeil profond	Somnolence	Relaxation	Attention au maximum (concentration)

Les trois phases de sommeil ont chacune une activité électrique spécifique étudiée par la polysomnographie.

c. Les capteurs d'activités

Des capteurs de mouvements sont couplés à l'enregistrement de l'EEG afin de recueillir les activités oculaires et cardiaques.

Pendant certaines phases du sommeil, une activité oculaire spécifique se produit.

Par exemple, les yeux ont une activité motrice durant la phase de sommeil paradoxal appelé REM (Rapid Eye Movement).

Le tracé obtenu par l'EEG et les capteurs couplés est appelé un hypnogramme.

K. Les stades de sommeil et leurs ondes

Il existe deux stades de sommeil, le sommeil dit lent et le sommeil dit paradoxal.

Le sommeil lent est composé d'ondes lentes, c'est-à-dire avec une grande amplitude et une fréquence faible.

Ce sommeil lent se décompose en plusieurs stades : l'endormissement, un sommeil léger lent, et un sommeil lent plus profond.

La première phase du sommeil lent est la transition éveil-sommeil qui va se répéter à chaque cycle (environ 4-5% du temps), le dormeur n'est pas réveillé mais son sommeil devient très léger, ce premier stade est caractérisé par la présence de l'onde alpha qui va venir prendre la place de l'onde beta d'éveil à la fermeture des yeux.

Une fois l'état d'éveil-sommeil passé, il y a la phase de sommeil léger (45-55%) pendant laquelle il apparaît l'onde thêta, puis une phase de sommeil lent profond (16-20%) caractérisé par la présence d'ondes thêta et delta.

Durant ces phases le tonus musculaire est réduit.

Le sommeil paradoxal est une période où l'activité cérébrale est intense, presque semblable à la phase d'éveil. Elle correspond à la période des rêves.

De plus, pendant cette phase apparaissent des mouvements oculaires rapides (REM), caractéristiques de cette phase de sommeil, qui vont aider lors des examens à reconnaître ce sommeil paradoxal.

Au fur et à mesure de la nuit, le sommeil lent profond va diminuer et le sommeil lent léger deviendra plus fréquent.

Un cycle de sommeil comportant ces phases représente une durée approximative de 90-120 minutes chacun. La nuit de sommeil est donc une répétition de ces cycles. On compte 3 à 6 cycles dans une nuit de sommeil type.

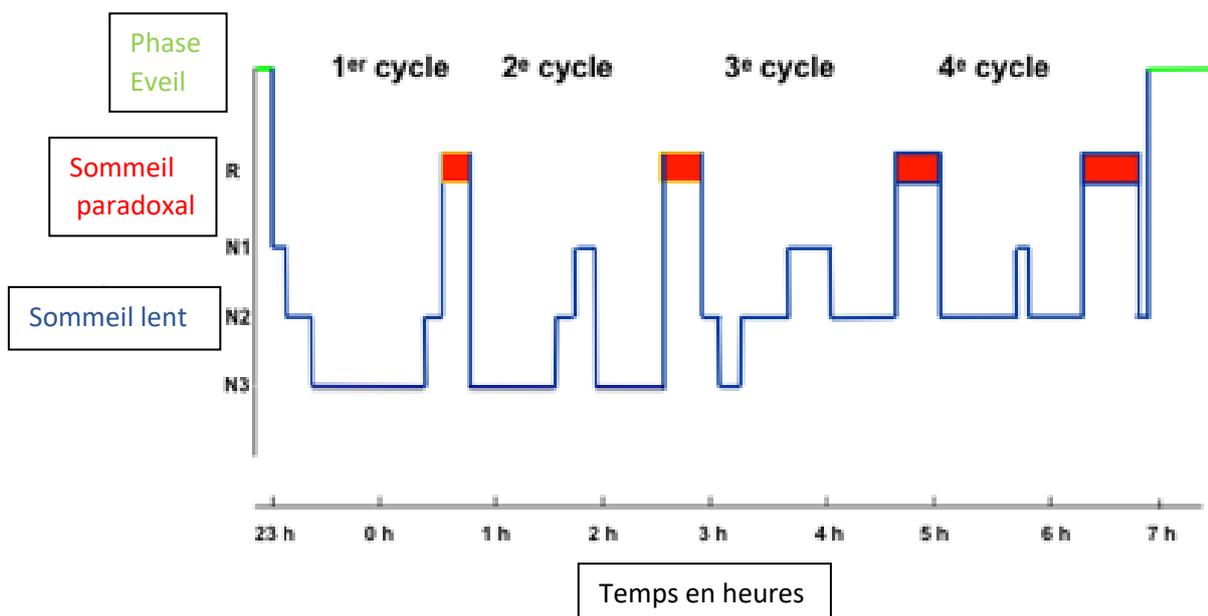


Figure 13 : Représentation de la répétition des cycles du sommeil en fonction du temps sur une nuit type d'après le schéma original de [15]

L. Les structures cérébrales impliquées dans le sommeil

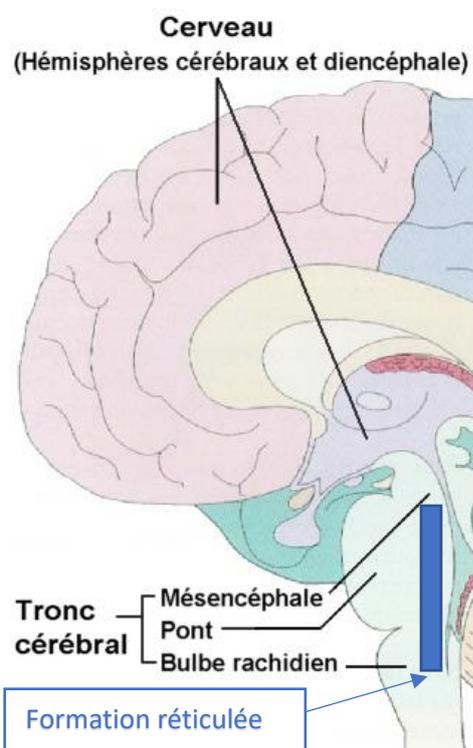
a. Les structures nerveuses et cérébrales impliquées dans l'état de veille

La découverte d'une structure qui maintient l'éveil a été faite par MORUZZI et MAGOUN au début des années 1950.

L'expérience consiste à déclencher un état de coma chez l'animal (le chat) en créant une lésion sur le tronc cérébral et plus exactement sur la formation réticulée.

Ensuite, des noyaux cholinergiques se trouvant entre le pont et le bulbe sont stimulés électriquement.

Cette stimulation induit le passage d'un rythme d'onde d'amplitude élevée à un rythme d'onde de haute fréquence et de faible amplitude caractéristique d'un stade d'éveil.



Cette zone stimulée est donc bien le centre d'une activité de l'éveil, on parle de système réticulé activateur.

Figure 14 : Schéma d'un tronc cérébral-coupe sagittale

C'est la première expérience montrant le caractère primordial du rôle du tronc cérébral dans les mécanismes du maintien de l'éveil.

Bien que très complexe, le maintien du processus d'éveil est sous l'influence de réseaux de neurones importants se projetant dans le thalamus⁴ et le cortex, et trouvant leur origine dans le tronc cérébral.

Le réseau de neurones permettant le maintien de l'éveil est sous la dépendance de stimulations externes (visuelles, auditives...), de stimulations internes (sensation de faim, de douleur...) et de stimulations affectives (anxiété, peur, sensation d'insécurité...).

b. Les structures impliquées dans l'état de sommeil lent

Le sommeil lent succède à la phase d'endormissement qui n'est rendue possible que par l'arrêt temporaire du système d'éveil.

Les expériences de VON ECONOMO [16], ont permis de prouver l'importance de l'hypothalamus dans la genèse du sommeil. En effet, il a été démontré qu'une lésion de l'hypothalamus induisait une insomnie.

⁴ Structures paires du système nerveux central, relais des influx sensoriels et sensitifs notamment.

Il a été découvert [17] le noyau pré-optique (=VLPO : *ventrolatéral preoptic nucleus*) localisé dans l'hypothalamus antérieur et constitué de neurones GABA-ergiques. Ces neurones ont une très forte richesse de connexions avec les neurones appartenant au système de l'éveil.

Les VLPO sont donc centraux dans l'induction et le maintien du sommeil lent, ils inhibent l'ensemble des systèmes de l'éveil et ont une action dans le temps en bloquant les structures de l'éveil.

Il est important de souligner que le GABA est le plus important neuromodulateur hypnogène de l'organisme.

Ce point entraîne des conséquences importantes au regard des traitements utilisant le GABA.

c. Les structures impliquées dans l'état de sommeil paradoxal

Le sommeil paradoxal trouve son origine dans le tronc cérébral. Des expériences sur le chat ont montré que le centre du sommeil paradoxal se situe plus précisément dans le pont du tronc cérébral.

Une atonie (relâchement des muscles) survient durant la phase de sommeil paradoxal.

C'est l'acétylcholine qui est responsable de cette atonie causant une inhibition des motoneurones.

L'insomnie

A. Epidémiologie

Les troubles du sommeil sont en constante évolution, dans une population où les écrans, le rythme de travail (alternance jour/nuit, travail en 3 fois 8h), les possibilités de sorties nocturnes, sont venus bousculer le rythme de sommeil construit depuis de nombreuses années.

Le baromètre de santé publique France de 2017 [8] montre que près de la moitié du panel étudié (environ 12 500 personnes de 17-75 ans) rapporte des épisodes d'insomnies dans les 8 derniers jours, chiffre en nette augmentation depuis 1990.

Avec l'accélération du rythme de vie, les insomnies sont un réel problème de santé publique.

Entre 15 et 20 personnes sur 100 sont affectées par des problèmes d'insomnies. [18]

L'insomnie aurait une incidence sur le travail et la conduite, car 8% des salariés déclarent avoir eu au moins une absence au travail causée par l'insomnie a minima une fois dans l'année. La fatigue due à l'insomnie multiplierait par 8 les accidents de la route et par 4,5 les accidents au travail.

B. Définition

L'insomnie est un trouble du sommeil qui se traduit comme une incapacité de dormir, malgré des horaires et un environnement favorable, avec des retentissements néfastes sur la journée du lendemain.

Cette insomnie peut être épisodique ou chronique.

L'insomnie est une pathologie globale qui doit être perçue grâce à deux composantes psychologique et neurologique.

Afin d'étudier l'insomnie, il est important de comprendre ce qu'il résulte de ces deux composantes.

C. Les deux principaux types d'insomnies

On parle de deux types d'insomnies :

- L'insomnie dite primaire ou transitoire
- L'insomnie dite secondaire ou chronique

a. L'insomnie primaire ou transitoire

L'insomnie primaire est souvent le résultat de troubles psychologiques qui vont retarder l'arrivée du sommeil et former un cercle vicieux.

Du fait de facteurs psychologiques (stress, problèmes personnels, douleurs...), la pensée va être mobilisée en phase d'attention maximale, le cerveau ne peut donc pas entrer en état de veille, phase essentielle à l'étape d'endormissement.

On parle d'insomnie primaire quand elle est inférieure à 3 épisodes d'insomnie par semaine. Une prise en charge par thérapie cognitivo-comportementale (TCC) est proposée dans ce cas afin de réduire les facteurs extérieurs qui parasitent le sommeil.

b. L'insomnie secondaire ou chronique

L'insomnie dite secondaire ou chronique est une insomnie de longue durée caractérisée par la répétition d'épisodes d'insomnies dont la fréquence doit être supérieure à 3 par semaine et sur une période de 3 mois consécutifs.

Elle est dite secondaire, car elle est souvent la résultante de plusieurs déséquilibres, comme une pathologie sous-jacente (dépression, hyperactivité cérébrale...), un dérèglement hormonal, ou dans le cas d'une prise de médicament : certains intervenant au niveau des neurotransmetteurs du cerveau peuvent renforcer l'insomnie.

Ces facteurs vont influencer la fréquence de ces insomnies qui se développeront de façon chronique.

- L'insomnie chronique : modèle de SPIELMAN « 3 P »

SPIELMAN développe en 1987 un modèle de l'insomnie chronique qui est encore considéré comme une référence aujourd'hui.

Il soulève la complexité et la diversité de l'origine de l'insomnie avec des facteurs individuels qui vont favoriser l'insomnie et la faire tendre vers une insomnie chronique.

Pour SPIELMAN, il existe dans l'insomnie trois types de facteurs :

- Facteur prédisposant
- Facteur déclenchant ou précipitant
- Facteur pérennisant

Ce modèle est appelé modèle « 3P » pour *Predisposing – Precipitating - Perpetuating Factor* en anglais.

Les facteurs prédisposants : Ce sont des facteurs favorisant la survenue d'insomnie, ils vont augmenter la vulnérabilité du sujet face à l'insomnie. Ce sont des facteurs tels que l'âge, le sexe, l'histoire familiale, l'histoire personnelle, la vulnérabilité génétique...

Les facteurs déclenchants ou précipitants : Les facteurs déclenchants sont des facteurs qui vont déclencher la pathologie, de manière aiguë dans un premier temps.

Ce sont des facteurs tels qu'un changement de rythme de vie, des pathologies (douleur, fièvre...), un événement tel un décès ou une naissance...

Il existe de nombreuses causes pouvant perturber le cycle de sommeil et induire une insomnie de manière transitoire : une insomnie aiguë.

Cette insomnie aiguë ne devient pas chronique, elle s'estompe plus ou moins rapidement.

Les facteurs pérennisants : L'insomnie aiguë devient chronique s'il y a la présence de facteur dit pérennisant. Ces facteurs permettent l'installation chronique de l'insomnie.

Ces facteurs peuvent être la présence d'une anxiété avant d'aller se coucher concernant la peur de ne pas dormir. Cette anxiété va créer un climat de stress favorisant l'insomnie, si le schéma se reproduit tous les soirs, l'insomnie devient alors chronique à cause de ce facteur pérennisant.

L'importance de la dimension psychologique concernant le facteur pérennisant n'est plus à démontrer, elle est la principale cause d'une insomnie chronique. C'est fréquemment sur cette dimension psychologique que le thérapeute peut s'appuyer pour soigner la personne souffrant d'insomnie chronique via des thérapies cognitives et comportementales.

Il existe des facteurs comportementaux, physiologiques, et environnementaux également.

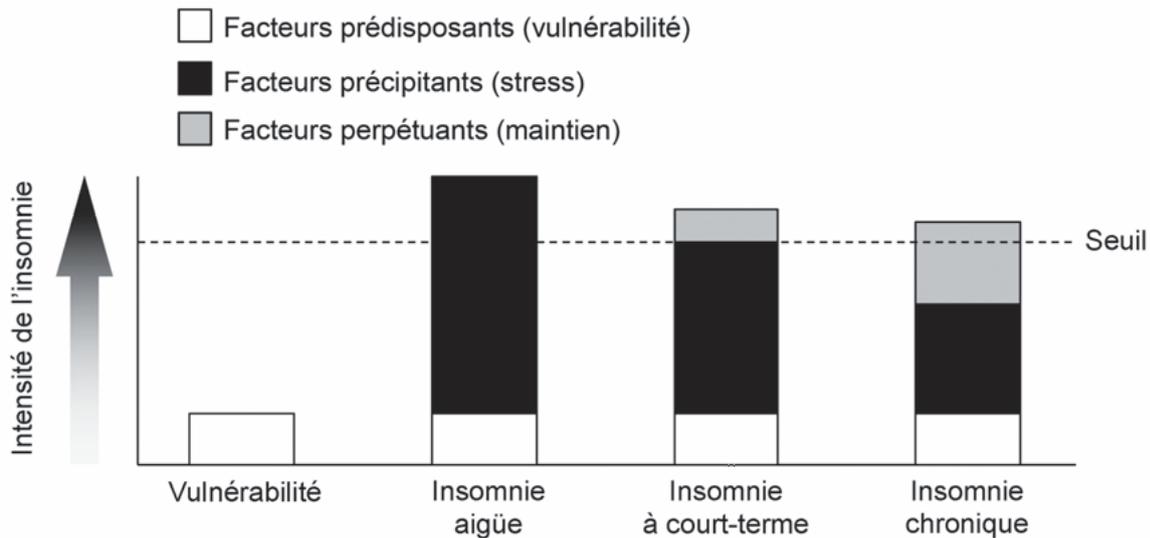


Figure 15 : Représentation graphique du modèle des "3P" de Spielman (1987) [19]

Ce modèle met en avant le rôle de l'histoire personnelle du patient et permet de mettre en place des traitements en adéquation avec l'origine du trouble (TCC...) et de cerner les facteurs responsables de cette insomnie chronique (mode de vie, psychologie, habitude néfaste...).

Le cercle d'auto-entretien de l'insomnie lors d'insomnies chroniques

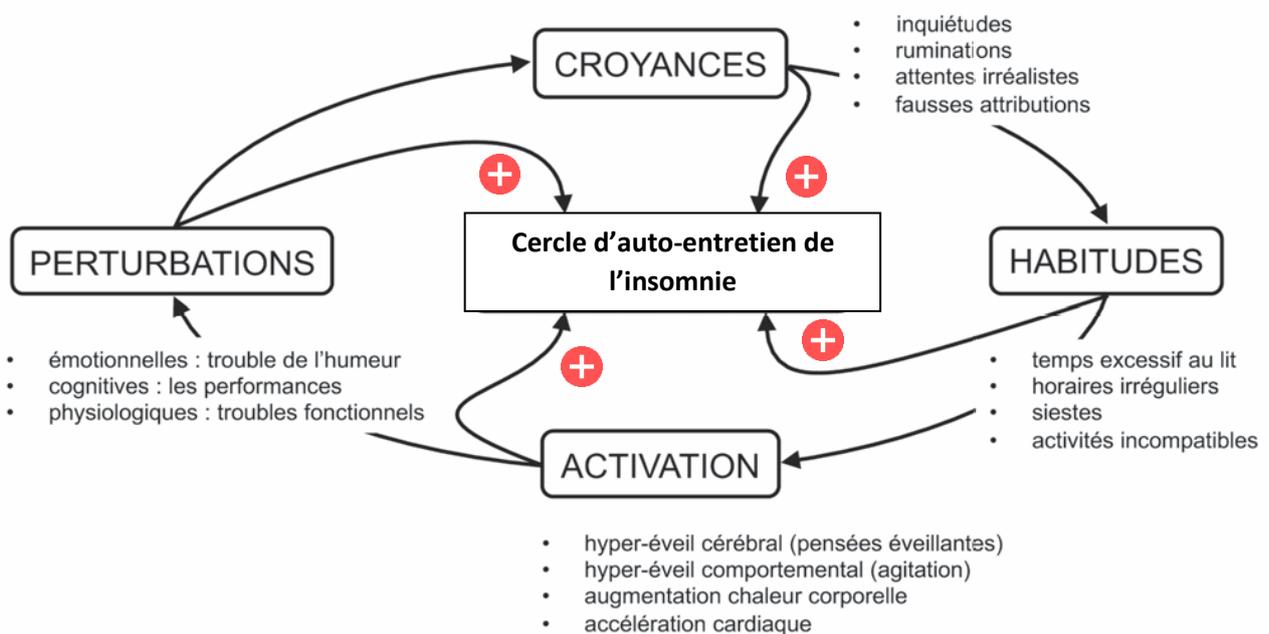


Figure 16 : Cercle d'auto-entretien de l'insomnie chronique d'après le schéma original de B.Fleiter [19]

D. Les autres types d'insomnies

- L'insomnie par mauvaise hygiène de sommeil : Il s'agit d'une insomnie corrélée à des habitudes de vie, des comportements qui causent et entretiennent les insomnies

comme la prise d'alcool, de café à trop forte dose, la différence des horaires de coucher.

- L'insomnie de conditionnement : C'est un conditionnement négatif vis-à-vis du sommeil, la peur d'aller se coucher, la peur de ne pas dormir... Ce conditionnement renforce l'anxiété juste avant le sommeil et crée un modèle de renforcement négatif constituant une obsession de la personne vis-à-vis de son sommeil.
- L'insomnie paradoxale : C'est une insomnie de mauvaise perception du sommeil. La personne n'a pas l'impression de dormir, elle se sent réactive aux stimuli extérieurs et n'a donc pas la sensation de repos. Ce type d'insomnie représenterait environ 5% des insomnieux.
- L'insomnie idiopathique : C'est une insomnie chronique qui apparaît dès le plus jeune âge, sans raison apparente. Il n'y a pas, le plus souvent, de régressions des symptômes au fil du temps.
- Les insomnies médicamenteuses ou toxiques : Ce sont des insomnies en relation avec la prise de médicaments ou de toxiques tels que l'alcool, les drogues. Les drogues vont induire une hyperactivité de l'encéphale qui va empêcher le sommeil de se mettre en place. L'alcool favorise l'endormissement mais est délétère sur la qualité du sommeil durant la nuit.
- Les insomnies dues à des causes médicales : Insomnies de durée variable qui sont provoquées par une douleur, une gêne respiratoire...

E. La clinique de l'insomnie

Les signes généraux d'une insomnie sont :

- Une difficulté à s'endormir
- Réveil durant la nuit
- Réveil trop précoce au regard de l'heure de coucher
- Une récurrence des épisodes de perturbations nocturnes du sommeil
- De la fatigue au réveil
- Une diminution de la vigilance
- Une anticipation anxieuse de l'arrivée de la nuit

Les signes cliniques de l'insomnie sont des signes de fatigue récurrents les lendemains des épisodes d'insomnie.

On remarque souvent comme conséquence une attention déficitaire, une somnolence, une prise alimentaire supérieure à la normale...

F. Le diagnostic de l'insomnie : les outils

Le diagnostic de l'insomnie repose sur un interrogatoire du patient, il peut être aidé par la mise en place d'un agenda du sommeil.

Durant la consultation, le patient va faire remonter au médecin ses difficultés portant sur la quantité ou la qualité de son sommeil.

La récurrence des symptômes est un élément capital pour le diagnostic d'une insomnie.

a. L'actimétrie

L'actimétrie est une technique qui utilise les mouvements corporels durant la phase de sommeil pour objectiver des informations sur le sommeil grâce à un capteur de mouvement : l'actimètre.

L'actimètre se présente sous forme d'une montre que le patient va porter durant une semaine ou plus. La montre est couplée à un capteur de mouvement qui va recueillir les données de mouvement de la personne ; s'il y a mouvement, la personne ne dort pas.

L'actimètre retransmet donc les non-mouvements de la personne durant son sommeil ce qui traduit les phases de repos.

Les données recueillies permettent d'analyser :

- Le temps de sommeil total
- Le temps de latence de l'endormissement
- Le temps de sommeil durant la journée
- La variabilité des rythmes de veille-sommeil du patient

Les données forment un actogramme qui sera analysé par la suite.

b. L'agenda du sommeil

L'agenda du sommeil est un carnet dans lequel le patient note les informations relatives au temps de sommeil telles que l'heure du coucher, l'heure d'endormissement, les réveils en cours de nuit, l'heure de réveil définitif, et l'heure de lever.

Il est à remplir le matin afin de réaliser un bilan de la nuit. Il traduit le ressenti du patient sur sa nuit.

Cette synthèse va donc permettre au médecin d'avoir une analyse fine des modes de vie du patient ainsi que ses habitudes concernant son sommeil.

Agenda du sommeil

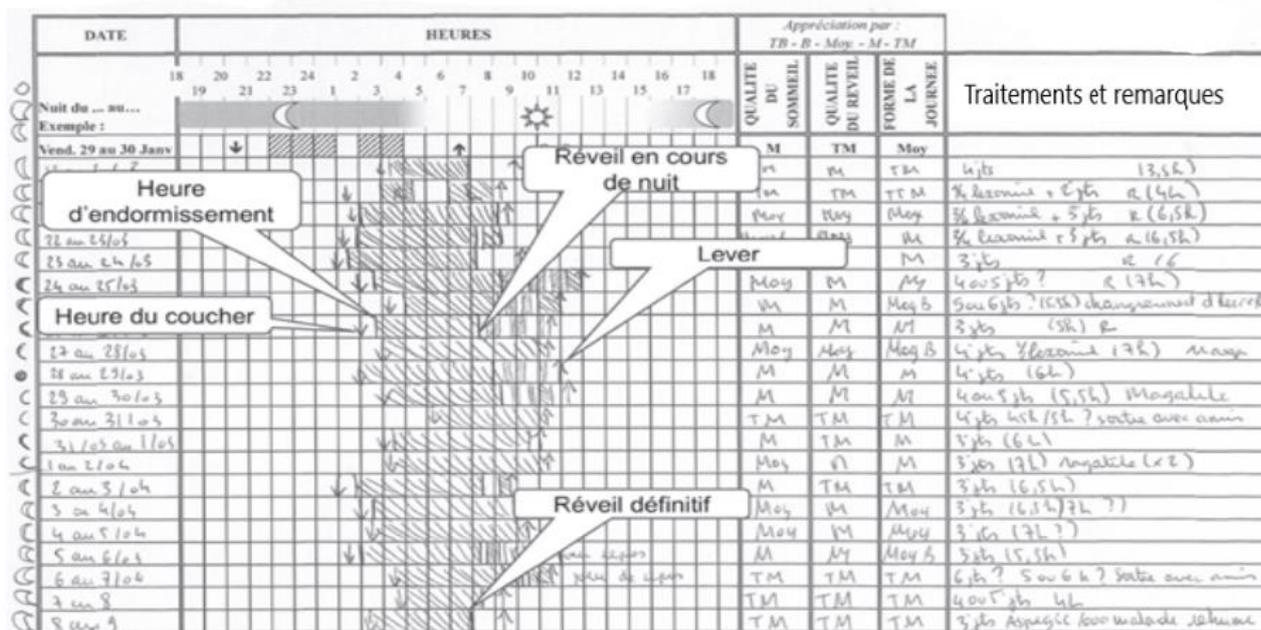


Figure 17 : Exemple d'agenda du sommeil avec les annotations du patient (lune, prise de médicament...) d'après le schéma original de I.Poirot [20]

Cet agenda du sommeil apporte au médecin des informations précieuses, uniquement si le patient est coopératif. L'investissement du patient doit être important.

Il évite que le patient soit dans une attitude de généralisation voire d'exagération de son trouble du sommeil et qu'il reconstruise de toute pièce, lors de la consultation, des épisodes d'insomnies qu'il croit avoir vécu.

Le patient se confronte donc à la réalité de ses épisodes d'insomnies et non à son ressenti vis-à-vis de cette dernière. Le ressenti subjectif de l'insomnie est courant, et il perpétue l'appréhension du patient vis-à-vis de la nuit et du coucher ce qui l'entraîne dans une spirale négative. L'agenda du sommeil est là pour rétablir une vision objective de la chronologie des insomnies.

L'étude du sommeil dans le but de comprendre l'insomnie du patient peut être complétée par une polysomnographie afin d'en affiner encore la lecture.

Evolution de la prise en charge médicamenteuse de l'insomnie de 1950 à nos jours.

A. Les bromures

Initialement découvert en 1826 par BALARD dans l'eau de mer, le brome du latin « *Bromos* » signifiant « puanteur », a été utilisé de manière importante en médecine pour ses propriétés sédatives et anticonvulsivantes.

En 1837, le bromure de potassium est inscrit dans le Codex de pharmacie, l'ancêtre de la pharmacopée actuelle.

On lui attribue des propriétés anticonvulsivantes qui vont révolutionner la prise en charge des malades épileptiques du début du XX^{ème} siècle.

Plusieurs formes de bromures seront investies, les plus utilisées sous forme de médicament seront les bromures de potassium et de sodium.

a. Mécanisme d'action

Le bromure de potassium entre en compétition avec les cellules responsables du transport du chlore dans les cellules nerveuses et inhibe le transport de sodium (pompe Na⁺/K⁺). L'entrée d'ions sodium dans la cellule nerveuse déclenche normalement un potentiel d'action qui, ici ne pourra pas se former.

Il y a donc moins de potentiel d'action naissant. Il en résulte une augmentation du seuil épileptogène qui inhibe la propagation des décharges épileptiques.

Les bromures vont également potentialiser l'effet de certains neurotransmetteurs comme le GABA (qui a un effet de relaxation du système nerveux central).

Par ses actions calmantes et sédatives sur le système nerveux central, les bromures de sodium et potassium sont utilisés en thérapeutique de manière intensive durant toute la première moitié du XX^{ème} siècle pour traiter les insomnies.

b. Les spécialités : exemple de la BROMOCARPINE®

Les dictionnaires « Vidal » du début de la deuxième moitié du XX^{ème} siècle sont encore riches en spécialités contenant des bromures, ce qui traduit une utilisation importante de ces spécialités sédatives durant ces années. Parmi ces médicaments à base de bromure : La « BROMOCARPINE® ».

- La BROMOCARPINE®

Spécialité des laboratoires « ROCHER et Cie » elle était délivrée sous deux formes galéniques différentes, de pilules ou de sirop.

Spécialité extraite du dictionnaire VIDAL 1950, intégralement recopiée :

- La BROMOCARPINE ®

Composition : Flacon de 250 cc

Sirop glyciné contenant par cuillère à café :

- Bromure de potassium -----0,50 g
- Bromhydrate de pilocarpine-----0,0002 gr

Propriétés :

« Action sédatrice du bromure conjuguée avec l'effet parasympathicotonique⁵ de la pilocarpine.

Tolérance absolue du bromure de potassium, dont l'assimilation et l'élimination sont activées par la pilocarpine. »

Posologie :

- Enfants : 1-3 cuillerées à café par jour
- Adultes : 1-3 cuillerées à soupe par jour

Indication :

Affections nerveuses à tous les degrés, hyperexcitabilité, insomnies, palpitations...



Figure 18 : Flacon de BROMOCARPINE début XX^{ème} [35]

Le bromure de potassium est utilisé ici en tant que sédatif du système nerveux central.

La pilocarpine, est utilisée à l'époque pour son effet sédatif mais également pour son effet d'hypersécrétion gastrique qui facilite l'absorption et l'élimination du bromure de potassium par l'organisme.

⇒ La pilocarpine :

La pilocarpine est un alcaloïde présent dans le jaborandi (*Pilocarpus pennatifolius*) petit arbuste originaire d'Amérique du Sud commun au Brésil, fait partie de la famille des rutacées. Les feuilles sont utilisées pour extraire la pilocarpine.

Très utilisée aujourd'hui pour ses caractéristiques anticholinergiques muscariniques (traite le glaucome sous forme de collyre), la pilocarpine était très souvent prescrite au début du XX^{ème} siècle pour ses propriétés sédatives sur le système nerveux.

⁵ Effet calmant sur le système nerveux par action du système parasympathique

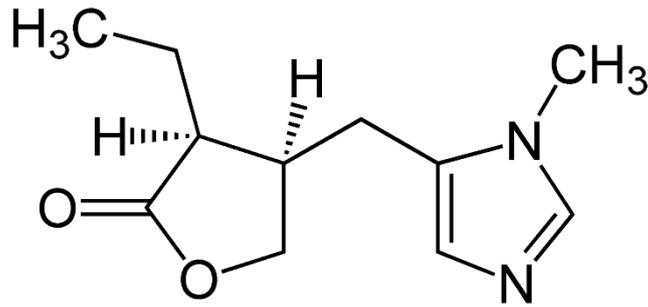


Figure 19 : Pilocarpine

La pilocarpine est un agent parasymphomimétique, c'est-à-dire qu'il mime les effets du système nerveux parasymphomique.

c. Les effets secondaires des bromures

Utilisés en grande quantité jusque dans les années 1960, les bromures de sodium et de potassium sont responsables de nombreuses intoxications.

Il existe deux types d'intoxication aux bromures : une intoxication aiguë, ou une intoxication chronique : le bromisme

L'intoxication aiguë aux bromures se traduit par une irritation massive du tube digestif, responsable de vomissements.

On peut observer une somnolence voire un coma profond de l'individu.

Même en urgence, le charbon activé n'a aucun effet avec les bromures de potassium ou de sodium et ne pourra pas capturer le principe actif responsable de l'intoxication.

Le bromisme est une concentration de brome trop importante dans le sang. C'est une intoxication aux bromures ingérés de manière chronique.

L'intoxication se traduit par une symptomatologie très polymorphe [21] :

- Psychique :
 - o Excitation, agitation, insomnie, anxiété
- Psychiatrique : confusion mentale, démence de type frontale réversible à l'arrêt du traitement.
- Neurologique
 - o Syndrome cérébelleux ; dysarthrie, trouble de l'équilibre
 - o Vertige, ébriété, trouble de la conscience...
- Gastro-intestinaux :
 - o Nausée, vomissement, constipation...
- Les urines se colorent en rouge

Du fait de la compétition entre les ions Na⁺ et le brome, ces intoxications chroniques sont plus fréquentes lors d'un âge avancé, une déshydratation ou un régime sans sel (très fréquent à l'époque dans le cas d'hypertension).

Du fait de son tableau très polymorphe, l'intoxication au brome n'est pas facile à reconnaître. On parle généralement d'un seuil nécessaire de 0,5-2g de bromure par jour pour développer un bromisme.

La demi-vie des bromures dans l'organisme humain est d'environ 12 jours, ce qui augmente facilement les concentrations de bromures dans le corps. Un gramme de bromure ingéré au jour X ne sera réduit que de moitié à X+12.

En appliquant cet exemple à la BROMOCARPINE[®], on voit que chaque cuillère à café de sirop donne 0,5 gr de bromure de potassium à l'organisme.

Sur un enfant, la posologie en 1950 est de 1 à 3 cuillères à café (5ml) par jour, ce qui représente un apport de 1,5g de bromure de potassium par jour pour la dose maximum.

Si le médicament est utilisé de manière chronique, on favorise de manière importante l'apparition du bromisme.

Chez l'adulte, la posologie est d'une cuillère à soupe (3 fois la contenance d'une cuillère à café : 15ml), ce qui représente un apport de 4,5g par jour de bromure de potassium.

Même si ce traitement n'a pas vocation à être quotidien, on ne peut empêcher le mauvais usage de l'utilisation de la BROMOCARPINE[®] par les foyers de l'époque.

Trop contraignant dans l'usage, et avec une balance bénéfice/risque défavorable pour traiter l'insomnie, les spécialités contenant du bromure de potassium ou de sodium ont été abandonnées pour les troubles du sommeil au fur et à mesure de la découverte d'autres molécules sédatives.

La BROMOCARPINE[®] ne figure plus sur le dictionnaire VIDAL de 1968. C'est alors l'essor du phénobarbital qui viendra supplanter ces bromures sédatifs.

B. Les barbituriques

Les barbituriques sont une classe de médicaments dérivés d'une substance : la malonylurée ou acide barbiturique.

La malonylurée est le résultat de la condensation de l'acide malonique (produit d'oxydation du jus de pomme découvert en 1858) et de l'urée. La malonylurée est synthétisée pour la première fois vers 1864 par Adolf VON BAYER.

Le nom de barbiturique viendrait du grec « *barbitos* » car les cristaux ressemblent « à une forme de lyre » et -urique car la substance est synthétisée à partir de l'urée.

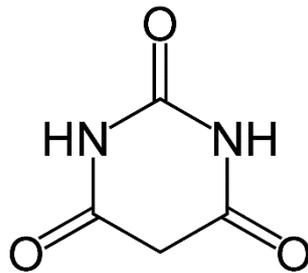


Figure 20 : Acide barbiturique

La découverte du premier « vrai » barbiturique remonte en 1903 quand Emil HERMANN FISCHER et Joseph VON MERING synthétisent le barbital à partir de l'acide barbiturique. Il sera commercialisé sous le nom de Véronal®.

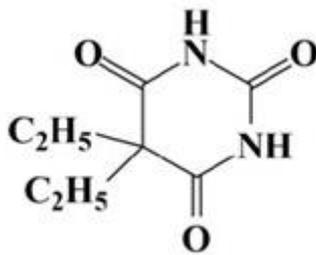


Figure 21 : Barbital

En 1911, c'est au tour du phénobarbital d'être découvert et commercialisé sous le nom de Gardéнал® en 1912.

Ce barbiturique nouvelle génération va être massivement prescrit jusque dans les années 1960 en raison de son faible coût et de son efficacité nouvelle.

En effet la balance bénéfice/risque dans le cadre de l'insomnie est en faveur des barbituriques par rapport aux bromures.

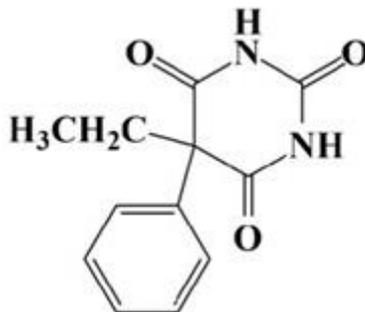


Figure 22 : Phénobarbital

a. Mécanisme d'action

Les barbituriques sont des agonistes des récepteurs GABAergiques de type A. Ils augmentent le temps d'ouverture du canal chlorure en permettant une meilleure affinité entre le GABA et son récepteur (le canal chlorure).

Le canal chlorure reste ouvert plus longtemps ce qui permet de faire rentrer davantage de charge négative (Cl⁻). Lorsque le neurone subit un signal électrique supérieur au seuil de déclenchement, il y a dépolarisation. Désormais il faut qu'il soit beaucoup plus puissant qu'habituellement en raison des charges négatives supplémentaires entrées dans la cellule.

Les barbituriques induisent donc une augmentation du seuil électrique nécessaire, pour réaliser la dépolarisation des neurones : il est donc inhibiteur du système nerveux central car il est plus difficile de conduire un influx nerveux.

Les barbituriques sont très liposolubles, ils se propagent rapidement à tous les organes du corps humain en peu de temps : de 30 minutes à 3h. Le pic de concentration plasmatique est atteint chez l'adulte en 8 heures.

Ils sont ensuite éliminés par le foie et dans les urines. Ils demeurent sous forme inchangés dans la proportion de 25% dans les urines.

La demi-vie des barbituriques s'échelonne de 50 à 120h, ce qui en fait un médicament à longue durée de vie.

Les propriétés pharmacologiques des barbituriques sont :

- La sédation
- La capacité d'induire le sommeil
- L'anesthésie
- Une action anticonvulsivante

b. Les spécialités

Le dictionnaire VIDAL de 1956, renferme de nombreuses spécialités à base de barbituriques. Le phénobarbital est très employé pour ses vertus calmantes. L'une d'elle : L'EPANAL®

Spécialité extraite du dictionnaire VIDAL 1956, intégralement recopiée :

- L'EPANAL®

Spécialité des laboratoires du docteur E. BOUCHARA l'EPANAL® existe sous deux formes galéniques distinctes : les comprimés et les suppositoires

L'EPANAL® existe en 5 dosages différents de phénobarbital 1-2-3-5-10 cg soit 10-20-30-50-100 mg
(Le reste de la composition du médicament reste le même)

Composition : par comprimé : 1-2-3-5-10 cg soit en grammes :

- Phénobarbital ----- 0,01---→0,1 g
- Extrait sec :
 - Crataegus -----0,03 g
 - Valériane -----0,03 g
 - Passiflore -----0,02 g
 - Saule blanc -----0,02 g
 - Ballote -----0,02 g
- Poudre de marjolaine -----0,02 g
- Hexamine -----0,03 g



Figure 23 : Boîte d'EPANAL 1961

Posologie :

- Epanal 1 : 4-8 cp par jour
- Epanal 2 : 2-4 cp par jour
- Epanal 3 2-4 cp par jour
- Epanal 5 : 2-4 cp par jour
- Epanal 10 : 1-3 cp par jour

Indication :

- Agitation, spasmes, angoisse, anxiété, insomnie, nervosisme, irritabilité, palpitation, vertige.

L'EPANAL® 1cg figure sur la liste des spécialités non soumises à prescription contrairement aux dosages 2-3-5-10cg (1956)

⇒ Composés chimiques de l'EPANAL®

➤ Le phénobarbital

Le phénobarbital est un barbiturique de formule brute $C_{12}H_{12}N_2O_3$. Très utilisé pour lutter contre l'insomnie dans les années 1950, il va progressivement perdre du terrain comme sédatif à cause de ses nombreux effets secondaires.

Le phénobarbital a une demi-vie moyenne de 80 heures dans l'organisme et d'environ 50 heures chez les enfants.

La distribution dans l'organisme a lieu notamment dans le cerveau.

L'EPANAL® était présenté en cinq dosages en fonction de la concentration en phénobarbital du comprimé, soit de 10 mg à 100 mg par comprimé.

Une posologie de trois comprimés d'EPANAL® 100 mg revient à prendre 300 mg de phénobarbital pur.

➤ L'hexamine, ou méthènamine

L'hexamine est un composé chimique utilisé dans l'EPANAL® comme conservateur.

Par ses propriétés antibactériennes il est utilisé dans les traitements des infections urinaires et de la peau en médecine.

Il est également autorisé en tant que conservateur dans certains fromages italiens sous la référence E239. [22]



Figure 24 : Synthèse de l'Hexamine [23]

L'Hexamine est synthétisée à partir d'une solution de formol et d'ammoniac concentré.

⇒ Les plantes entrant dans la composition de l'EPANAL® :

➤ Crataegus : Aubépine monogyne, *Crataegus monogyna*

Dans l'EPANAL® l'aubépine est utilisée comme calmant de la fonction cardiaque, elle calme les palpitations cardiaques lors des phases de stress. On retrouve souvent une période de

stress lors du coucher. Cette dernière est renforcée par la peur de ne pas arriver à dormir. De plus l'aubépine possède une activité sédative.

➤ La Valériane : *Valeriana officinalis*

La valériane est une plante que l'on utilise fréquemment pour lutter contre les troubles du sommeil.

Dans l'EPANAL[®], son intérêt est double :

- Elle est inductrice du sommeil grâce à sa fixation sur les récepteurs GABA (acide valérianique).
- La valériane a également une action sur les récepteurs aux benzodiazépines, une action anxiolytique, ce qui permet un apaisement du système nerveux central.

➤ Passiflore : *Passiflora incarnata*

La passiflore apporte à l'EPANAL[®] une action hypnotique, anxiolytique et sédative. C'est une plante très utilisée en phytothérapie pour lutter contre les troubles du sommeil.

Elle permet l'amélioration des circuits cognitifs et atténue l'anxiété.

Elle diminue la température corporelle. La baisse de la température corporelle est une étape préalable à l'endormissement rapide.

La passiflore a pu être utilisée dans l'EPANAL[®] pour son effet potentialisateur des somnifères. Elle permet une efficacité accrue des molécules concomitantes.[24]

➤ Saule blanc : *Salix alba* (Annexe I)

Le saule blanc entre dans la composition de l'EPANAL[®]. L'écorce du saule blanc est utilisée pour ses vertus antirhumatismales ou antipyrétiques. Sans pouvoir garantir sa fonction au sein du médicament, il est possible que la partie du saule utilisée soit ses chatons. En effet, sous forme d'extrait sec, ils possèdent une activité sédative.

➤ Ballote noire : *Ballota nigra*

La ballote est utilisée pour ses propriétés sédatives, anxiolytiques, elle corrige l'irritabilité (une des indications de l'EPANAL[®] en 1956).

Les molécules de la ballote ont la capacité à se fixer sur les récepteurs tels que les benzodiazépines. [25]

➤ Marjolaine : *Origanum majorana* (Annexe I)

Bien qu'ayant une légère action sédative, la marjolaine est sûrement utilisée dans l'EPANAL® pour lutter contre les effets secondaires du phénobarbital. La marjolaine soulage les épisodes de douleurs gastro-intestinales spasmodiques qui sont souvent associés à la prise de barbituriques.

Bien que l'EPANAL® soit une spécialité des années 1950, elle traduit l'évolution qui se précisa dans les années 1960 de faire reculer la place des plantes dans la prise en charge de l'insomnie. A partir de cette époque, dans les spécialités développées, les plantes vont se retrouver en association quasi systématique avec les molécules chimiques comme si elles ne pouvaient plus être efficace seules.

c. Les effets secondaires des barbituriques

Les barbituriques et notamment le phénobarbital (EPANAL®), exercent des activités inhibitrices des cellules nerveuses excitables et donc du système nerveux central. On peut alors, avec cette molécule, diminuer le seuil épiléptogène des patients épiléptiques. C'est donc également un inducteur de sommeil ; la dépression du système nerveux central permet la survenue du sommeil ou la sédation.

- La sédation :

Effet souhaité lors de la prise de barbituriques en 1950, la sédation est longue et elle perdure le lendemain matin.

On remarque une difficulté d'attention chronique pour les personnes ayant l'habitude de prendre ce type de traitement dans le cadre de l'insomnie et particulièrement chez l'enfant.

En plein essor des barbituriques comme traitement contre l'insomnie, l'accidentologie au travail augmente.

L'utilisation importante de barbituriques associée à l'industrialisation de la France entraîne la multiplication des accidents de travail.

Les horaires décalés réalisés en usine (les 3x8h) désynchronisent le rythme circadien des travailleurs qui vont avoir recours aux barbituriques pour faciliter l'apparition du sommeil en rentrant du travail. Les effets des barbituriques seront encore présents lors de la reprise de poste le lendemain.

- Une dépendance psychique importante

Les barbituriques pris à la dose quotidienne de 150-200mg [26] par jour sur une durée de 90 à 300 jours entraîne une dépendance psychique importante.

Le traitement par barbiturique à visée hypnotique devient alors quotidien et une dépendance importante à la substance, s'installe.

L'effet est multiplié dans le cas de la prise concomitante de substances psychoactives comme le tabac, l'alcool, le cannabis et les barbituriques.[27]

- Un syndrome de sevrage

Un syndrome de sevrage peut apparaître dans la plupart des cas entre le 3^{ème} et le 15^{ème} jour de prise de barbituriques.

Le syndrome de sevrage est sensiblement le même que lors des sevrages alcooliques :

- ⇒ Tremblements
- ⇒ Sensation de manque
- ⇒ Dépression
- ⇒ Irritabilité
- ⇒ Epilepsie
- ⇒ Spasmes musculaires
- ⇒ Hallucinations

- Grossesse et allaitement

Les barbituriques sont des substances tératogènes, ils sont donc contre-indiqués dans le cas d'une grossesse ou d'un allaitement.

- Toxique cutané

Dans de rares cas (environ 1-3% des patients), une atteinte cutanée de type desquamation, cloque semblable à des brûlures, peut être observée, et peut aller jusqu'au syndrome de LYELL et de STEVENS-JOHNSON

Le surdosage :

Le principal risque dans la prise de barbituriques est le surdosage et il peut être mortel.

La dose létale du phénobarbital se situe à environ 6 grammes [28] en une prise.

La dose toxique est d'environ 500 mg [29].

L'intoxication conduit à un coma hypotonique et une dépression respiratoire.

Dans le cas de l'EPANAL®, le phénobarbital est un barbiturique d'action prolongée qui va s'accumuler dans l'organisme au cours des prises répétées.

On se rend compte qu'une prise de trois EPANAL® 10 est équivalent à 300 mg de phénobarbital avec une demi-vie d'environ 80h.

Le toxique va donc s'accumuler et procurer des effets secondaires importants au fur et à mesure des prises.

Dans le dictionnaire VIDAL de 1950, il est clairement indiqué que la prise d'EPANAL® doit être épisodique, cependant les problèmes d'insomnies sont souvent chroniques et entraînent une prise quotidienne chez de nombreux patients de l'époque.

Du fait du nombre important de patients souffrant d'insomnie dans les années 1950, l'EPANAL® est massivement prescrit, laissant un composé comme le phénobarbital à portée de presque tous.

L'intoxication aux barbituriques est restée la cause la plus fréquente des intoxications médicamenteuses volontaires jusque dans les années 1970 [30].

En 2015 [30], deux cas de suicides par barbituriques sont encore arrivés en France. Même ancien, ce problème reste d'actualité.

C. Les carbamates

Les carbamates sont une famille de molécules utilisées dans plusieurs domaines que sont les insecticides et les produits pharmaceutiques.

Les carbamates sont employés en agriculture comme insecticide depuis les années 1950.

Les molécules actives sur l'insomnie voient le jour sur le marché américain vers 1955.

Il s'agit majoritairement du méprobamate.

Les carbamates sont synthétisés par une molécule de dioxyde de carbone (CO₂) réagissant avec une fonction amine d'une chaîne carbonée ici R.

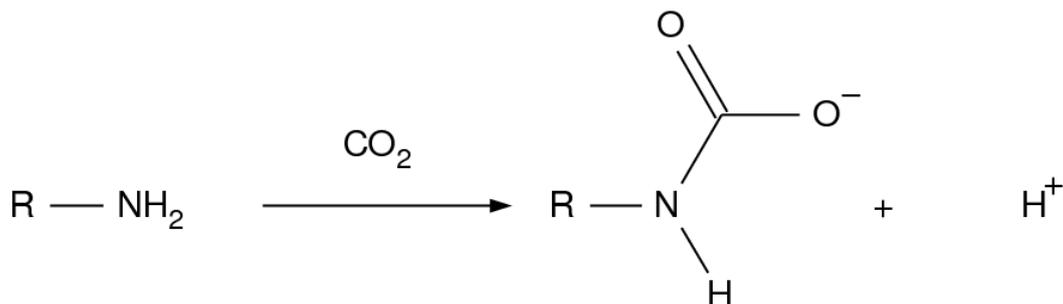


Figure 25 : Réaction de synthèse d'un composé carbamate

La principale molécule utilisée contre l'insomnie est le méprobamate dont nous allons détailler le mécanisme d'action.

a. Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action du méprobamate met en jeu la modulation positive de l'ouverture du canal chlorure des récepteurs GABA. Il potentialise l'effet du GABA et permet une ouverture du canal chlorure plus rapide et plus facile.

Dans les neurones, le seuil nécessaire de dépolarisation de la membrane augmente, il est donc plus difficile de transmettre un influx inter-neuronal.

Sa forme lui permet d'être un agoniste direct du récepteur GABA de type A et peut donc activer ce récepteur sans présence de GABA.

Le méprobamate possède également une activité tranquillisante et sédative grâce à son action inhibitrice du système réticulé et thalamique au niveau central.

Les propriétés pharmacologiques des carbamates sont :

- Sédatives
- Anxiolytiques
- Myorelaxantes
- Relaxantes du système nerveux

b. Les spécialités

L'EQUANIL® a été commercialisé en France en 1956

Spécialité extraite du dictionnaire VIDAL 1956, intégralement recopiée :

- L'EQUANIL 400 mg®

Composition :

- Methyl-2-N-propranediol-1,3,dicarbamate (méprobamate) en comprimé de 400mg

Propriétés :

- Produit une détente et un relâchement musculaire avec sensation de quiétude.
- Régulateur de sommeil
- Potentialise les barbituriques
- Pas d'effet secondaire ni de retentissement viscéral.

Indication :

- Etats névrotiques et insomnies consécutives :

- ⇒ Asthénie, dépression nerveuse, surmenage, inquiétude des maladies graves, angoisse des hypertendus, angineux, coronariens, névroses tachycardiques, palpitations, oppression, asthme.
- Névrose d'anxiété et insomnies
 - ⇒ Potentialise l'effet des barbituriques
 - ⇒ Trouble caractériels, instabilité, nervosisme

Posologie :

- 1-3 comprimés par jour dans les cas bénin, 4-8 dans les cas graves, La dose utile ne doit être atteinte que progressivement et maintenue pendant les 15 à 20 jours qui suivent la stabilisation de l'état du malade. Réduire ensuite peu à peu le traitement sans jamais l'interrompre brutalement
Tolérance parfaite : aucune contre-indication



Figure 26 : Flacon d'EQUANIL américain (1959)

○ Le méprobamate

Le méprobamate est le chef de file des carbamates primaires, il est souvent utilisé pour potentialiser l'effet des barbituriques.

Il est présenté comme étant un tranquillisant faible, sans effet d'ébriété, avec des lendemains plus faciles.

Il a été très prescrit durant les années 1960-1970.

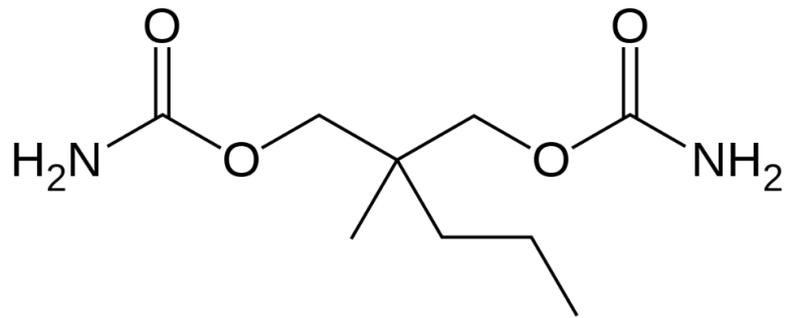


Figure 27 : Molécule de méprobamate

L'EQUANIL[®] a été commercialisé sous deux dosages : 400 et 250 mg en France
Le dosage 250 mg date de 1967 en France.

Spécialité extraite du dictionnaire VIDAL 1968, intégralement recopiée :

- L'EQUANIL 250 mg[®]

Nouvelle présentation de l'EQUANIL[®]
Comprimés enrobés dosés à 250 mg

Propriétés :

- EQUANIL 250 mg[®] procure calme, quiétude et détente

Les comprimés d'EQUANIL 250 mg[®], de volume restreint et enrobés (sans saveur) facilitent la prescription chez les enfants et pour les traitements nécessitant de petites doses répétées au cours de la journée

Indication :

- Toutes les indications de l'EQUANIL[®] comprimés

Posologie :

- 2 à 4 comprimés par jour en moyenne. Les comprimés peuvent être absorbés à n'importe quel moment de la journée.

Le méprobamate atteint son pic plasmatique au bout de 1-3 heures, il est éliminé sous forme inchangé dans les urines.

Sa demi-vie est d'environ 11 heures. La dose toxique chez l'adulte est de 4g, chez l'enfant elle est de 50 mg/Kilogramme.

Chaque comprimé donnant respectivement une dose de 400 et 250 mg et de part une demi-vie longue, on note la possibilité d'atteinte de la dose toxique chez l'enfant d'une dizaine de kilogrammes.

c. Les effets secondaires des Carbamates utilisés dans l'insomnie

Le méprobamate est un dépresseur du système respiratoire.

En cas de surdosage, il provoque des difficultés respiratoires importantes mais aussi des troubles gastro-intestinaux de type nausées, vomissements et diarrhées.

Il agit sur le système nerveux central et induit des troubles visuels de type trouble de l'accommodation, des céphalées, des crises de vertiges.

Il crée une somnolence rapide et forte pouvant générer des désordres sur la vie active du patient (conduite, travail avec des machines...).

Il est totalement contre-indiqué dans la myasthénie en raison de son action décontractante des fibres musculaires.

Les carbamates vont induire une dépendance chez le patient.

Ils provoquent également un syndrome de sevrage lors de l'arrêt du traitement, il est important de ne pas arrêter brusquement la prise même en cas d'amélioration des symptômes d'insomnies.

En cas d'arrêt brusque, le syndrome de sevrage survient quelques jours après l'arrêt en raison d'une demi-vie longue des carbamates.

On rapporte entre 2005 et 2011, dans le département de la Loire (département 42), quelques 146 patients admis en réanimation dans le cadre d'une intoxication au méprobamate. [31]

Malgré des effets secondaires marqués, l'EQUANIL[®] va rester un traitement autorisé et prescrit dans l'insomnie/anxiété jusqu'à la suspension de son autorisation de mise sur le marché (AMM) le 10 janvier 2012. La balance bénéfique/risque du médicament étant devenue défavorable, il est donc retiré du marché français.

Son retrait tardif de la pharmacologie française, témoigne de son grand nombre de prescriptions quotidiennes.

A ce jour, il existe encore dans le monde des spécialités à base de méprobamate, utilisées pour lutter contre l'insomnie.

⇒ Les carbamates viennent rapidement supplanter les barbituriques dans le cadre de l'insomnie en raison d'effets secondaires plus bénins et d'une dose toxique assez difficile à atteindre.

Ils deviennent, en peu de temps, une des références les plus prescrites dans l'insomnie avant l'arrivée des benzodiazépines.

D. Les antihistaminiques hypnotiques

La naissance des antihistaminiques repose sur la découverte par Ernest FOURNEAU d'une molécule : la pipéroxane. Cette molécule voit le jour dans les années 1930.

Ernest FOURNEAU découvre très vite les activités antiallergiques de la pipéroxane qu'il a découvert, avec l'aide de Daniel BOVET (Prix Nobel en 1957).

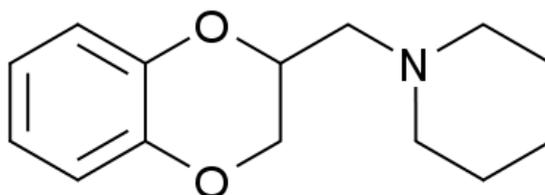


Figure 28 : Molécule de pipéroxane, première molécule antihistaminique

Les laboratoires RHÔNE-POULENC tentent de développer des molécules actives sur l'histamine : molécule de l'allergie, découverte peu de temps auparavant.

Des études concernant la famille des phénothiazines aux Etats-Unis sont réalisées mais ne sont pas concluantes. Elles mettent, tout de même, en évidence une structure moléculaire intéressante.

Forts de ces conclusions, les chercheurs français réussissent à synthétiser vers 1950 la prométhazine : Le PHENARGAN[®]

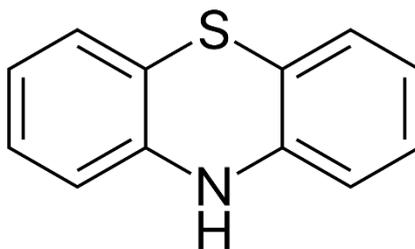


Figure 29 : Noyau phénothiazine

La découverte de la molécule de phénothiazine est l'origine de tous les antihistaminiques de l'époque.

Ces antihistaminiques sont classés aujourd'hui sous le nom d'antihistaminiques de première génération.

Les essais cliniques vont relever une efficacité importante concernant l'effet anti-allergique mais vont également permettre de découvrir un effet hypnotique inattendu.

Cet effet va être exploité pour lutter contre l'insomnie dans les années 1950 en raison d'une faible accoutumance.

En pleine époque des barbituriques et carbamates, cette famille de molécule possède un avantage majeur : elle n'entraîne pas de dépendance.

a. Mécanisme d'action

L'histamine :

L'histamine est une molécule médiatrice qui intervient dans la sécrétion gastrique, les manifestations allergiques et la régulation de l'éveil.

Elle peut donc augmenter la sécrétion gastrique et induire des réactions allergiques.

L'histamine est présente dans les mastocytes (cellules du système immunitaire dans le sang). Les mastocytes se situent dans l'intestin, la peau, les bronches...

Libération de l'histamine :

La libération de l'histamine par les mastocytes est régulée par le système immunitaire.

Elle intervient sous l'influence de divers phénomènes tels que la prise d'aliment allergène, venin, médicament, toxine...

Cette histamine, une fois libérée, va se fixer sur des récepteurs spécifiques appelés récepteurs histaminiques.

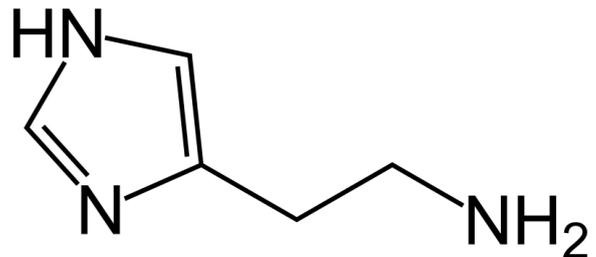


Figure 30 : Molécule d'histamine médiatrice de la réaction allergique

Les récepteurs de l'histamine :

Les récepteurs de l'histamine sont nombreux dans le corps humain et de 4 types :

Les récepteurs à l'histamine	H1	H2	H3	H4
Localisation	Muscles à commande non volontaire (muscles lisses) Paroi des vaisseaux sanguins Système nerveux central (cerveau)	Dans l'estomac au niveau de sa paroi	Cerveau	Tissu immunitaire comprenant des leucocytes. Colon, foie, épicanthus ⁶
Effets à l'activation des récepteurs	Vasoconstriction des vaisseaux sanguins Régulation de l'éveil et participe à son maintien. Bronchoconstriction ⇒ Récepteurs impliqués dans les crises d'allergies	Régulation de la sécrétion de l'acide de l'estomac	Régulation des neuromédiateurs tels que l'acétylcholine, la noradrénaline, le GABA	Provoque une chimiotaxie des cellules des lignées leucocytaire et mastocytaire envers l'histamine. Les cellules leucocytaires et macrocytaires ont ainsi une meilleure affinité avec l'histamine.
Type de récepteurs	Récepteurs à 7 hélices transmembranaires de type « récepteurs couplés à la protéine G »			

Chaque récepteur à l'histamine possède des fonctions qui lui sont propres.

Les médicaments antihistaminiques doivent répondre à une spécificité stricte afin de ne déclencher que des effets souhaités.

Les antihistaminiques H1 sont des agonistes inverses des récepteurs à l'histamine.

Ils s'opposent à l'effet d'activation des récepteurs à l'histamine de type 1 au niveau de la peau, des bronches, des vaisseaux sanguins.

Les antihistaminiques H1 vont empêcher le relargage de l'histamine et donc annuler la crise allergique.

⁶ Repli cutané vertical situé à l'angle interne de l'œil

b. Les spécialités

Spécialité extraite du dictionnaire VIDAL 1981, intégralement recopiée :

- MEPRONIZINE® (extrait du Vidal 1981)

La MEPRONIZINE® est un médicament commercialisé en 1964

Composition :

- Méprobamate400 mg
- Acéprométazine.....10 mg

Propriété :

- Hypnotique et sédatif

Indication :

- Insomnie de toutes natures.

Posologie :

- 1 comprimé une demi-heure avant le coucher
Dans les insomnies rebelles la dose peut être portée à deux comprimés



Figure 31 : Affiche de MEPRONIZINE® (années 1985)

- o Le méprobamate

Carbamates (cf chapitre carbamate)

- o Acéprométazine

L'Acéprométazine est un antihistaminique de première génération découvert dans les années 1955-1960.

Appelé aujourd'hui antihistaminique de première génération il est très peu spécifique et traverse facilement la barrière hémato-encéphalique.

Cet antihistaminique possède des propriétés anticholinergiques.

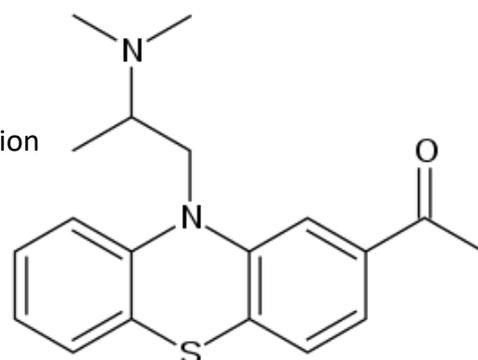


Figure 32 : Molécule d'Acéprométazine

L'association carbamate et antihistaminique H1 est un nouveau tournant dans la prise en charge médicamenteuse de l'insomnie. C'est la première fois, lors de sa sortie en 1964, qu'un antihistaminique va être produit dans une indication hypnotique.

Médicament miracle dès sa commercialisation, il faut attendre 2011 pour que la Haute Autorité Sanitaire donne un avis défavorable à son remboursement en raison d'alternative à moindre risque.

Des données récentes [32] révèlent que 365 cas d'effets secondaires ont été rapportés par les services de pharmacovigilance, et que trois quart de ces effets indésirables sont classés comme graves, et notamment des comas, des troubles de la consciences, des chutes...

- Le DONORMYL®

Commercialisé par les laboratoires Oberlin à sa sortie en 1974, le DONORMYL® a bien évolué pour arriver à la forme encore commercialisée aujourd'hui.

Composé de doxylamine, le DONORMYL® est dans un premier temps associé à un bromure de sodium. Le changement de formule aura lieu en 1987.

Délivré sans ordonnance depuis sa commercialisation, il est présenté comme n'ayant pas de véritable dose toxique et ne provoquant pas d'accoutumance.

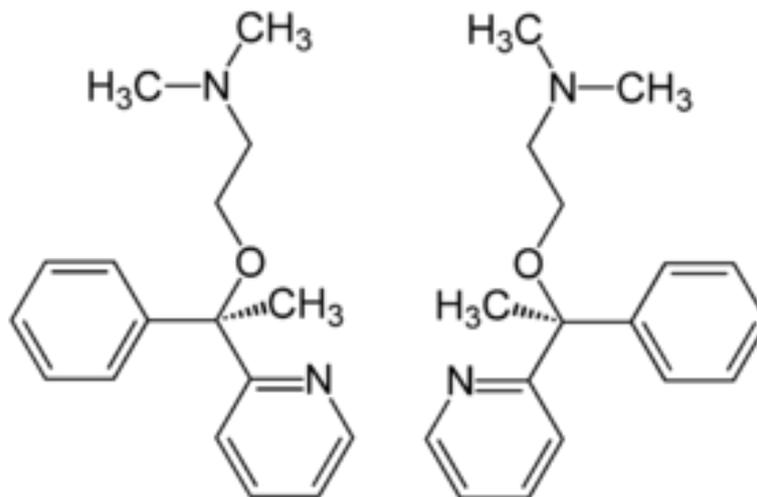


Figure 33 : Les deux énantiomères (R et S) de la molécule de doxylamine

Spécialités extraites du dictionnaire VIDAL 1981 et 2001, recopiées intégralement :

Spécialité	DONORMYL [®] VIDAL 1981	DONORMYL [®] VIDAL 2001
Composition (molécule active) par comprimé	Doxylamine 0,015 g Bromure de sodium 0,100 g	Doxylamine succinate 0,015 g
Propriétés	DONORMYL [®] est une préparation hypnogène effervescente. Action rapide et durable	
Indication	Insomnies habituelles ou occasionnelles de toutes origines	Insomnie occasionnelle/transitoire chez l'adulte
Posologie	Faire dissoudre un ½ ou 1 comprimé dans un ½ verre d'eau et absorber la solution ¼ d'heure avant de se coucher La posologie peut être doublée chez les sujets moins sensibles.	La prise de médicament doit avoir lieu 15-30 minutes avant le coucher 1 comprimé effervescent par jour, elle peut être portée à deux comprimés si inefficacité
Durée de traitement	Selon les besoins	De deux à 5 jours si l'insomnie persiste, le traitement doit être réévalué

Le bromure de sodium est une molécule appartenant à la famille des bromures décrites précédemment.

En s'acquittant de cette substance, le DONORMYL[®] s'est ouvert un nouveau marché à l'horizon des années 1990 pour connaître le succès d'aujourd'hui.

La consommation importante de DONORMYL[®] traduit le besoin d'une part de la population française de trouver un remède aux périodes d'insomnie dont elle souffre depuis quelques années.

En raison de vente importante encore aujourd'hui le DONORMYL[®], qui n'a jamais reçu de remboursement par la sécurité sociale en France, est décliné sous sa forme générique de manière importante (LIDENE[®], NOCTYL[®], doxylamine BIOGARAN[®]).

En 2013 [33], il est classé 16^{ème} parmi les spécialités les plus vendues en officine avec des dizaines de millions de boîtes par an.

Avec autant de ventes, il est raisonnable de se poser la question d'une nécessité de l'ajouter ou non sur la liste des médicaments soumis à prescriptions comme le réclament certains médecin et pharmacien.

c. Les effets secondaires des antihistaminiques hypnotiques

Les effets secondaires des antihistaminiques H1 :

- Une somnolence diurne résiduelle (demi-vie longue des spécialités: entre 7-15h [34])
- Les anti H1 ont une action anticholinergique, ils sont donc souvent responsables d'effets atropiniques : (contre-indiqué en cas de glaucome à angle fermé)
 - ⇒ Sécheresse buccale (xérostomie)
 - ⇒ Myosis
 - ⇒ Rétention urinaire
 - ⇒ Tachycardie
- Une photosensibilisation qui est souvent rapportée dans le cadre de l'utilisation des anti-H1

Dans le cadre d'une utilisation d'anti-H1 chez l'enfant, il faut surveiller son activité motrice, chez les nouveaux nés et les enfants, un surdosage d'anti-H1 hypnotique se traduit par une surexcitation de l'enfant.

E. Les benzodiazépines

Les benzodiazépines sont apparues en 1960, c'est la chlordiazépoxyde qui sera commercialisée la première en 1960 sous le nom de LIBRIUM®.

Les recherches commencent dans les années 1950, lorsqu'un chercheur américain, Léo STERNBACH, travaillant pour les laboratoires ROCHE® dans le New Jersey, entreprend un important travail de synthèse de molécules dans le but de trouver des molécules psychoactives.

Il reprend des travaux qu'il avait alors réalisés en Pologne à Cracovie dans les années 1930 sur les colorants alimentaires où il travaillait avec des dérivés benzo-heptoxdiazines.

Le travail est effectué de 1954 à 1957 et, sans découverte probante, il est alors arrêté.

L'équipe relance ensuite un autre projet et procède au nettoyage des produits restés sur les étagères du laboratoire.

C'est alors que quelques grammes d'une poudre sont retrouvés.

L'équipe décide de tester sur des animaux ce composé en suivant le protocole établi de « prédiction des activités tranquillisantes et sédatives d'une substance ».

Les résultats sont remarquables, la molécule a un effet sédatif et tranquillisant.

L'étude du composé révèle un cycle à 7 carbones de type 1,4-benzodiazépine.

Au sein du laboratoire ROCHE®, les études se poursuivent et le diazépam (VALIUM®) est alors découvert en 1964 ainsi que le bromazépam en 1974.

Structure chimique commune aux benzodiazépines :

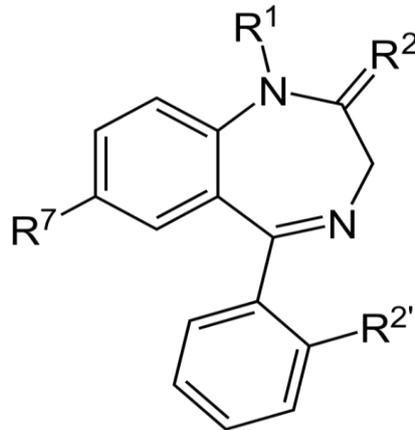


Figure 34 : Structure chimique commune des benzodiazépines dont les groupements R diffèrent suivant la molécule.

Les benzodiazépines sont encore aujourd'hui très prescrites dans le traitement des troubles de l'anxiété et de l'insomnie chez les adultes.

a. Mécanisme d'action des benzodiazépines

Les benzodiazépines se fixent sur un site spécifique au niveau des récepteurs gabaergiques de type alpha.

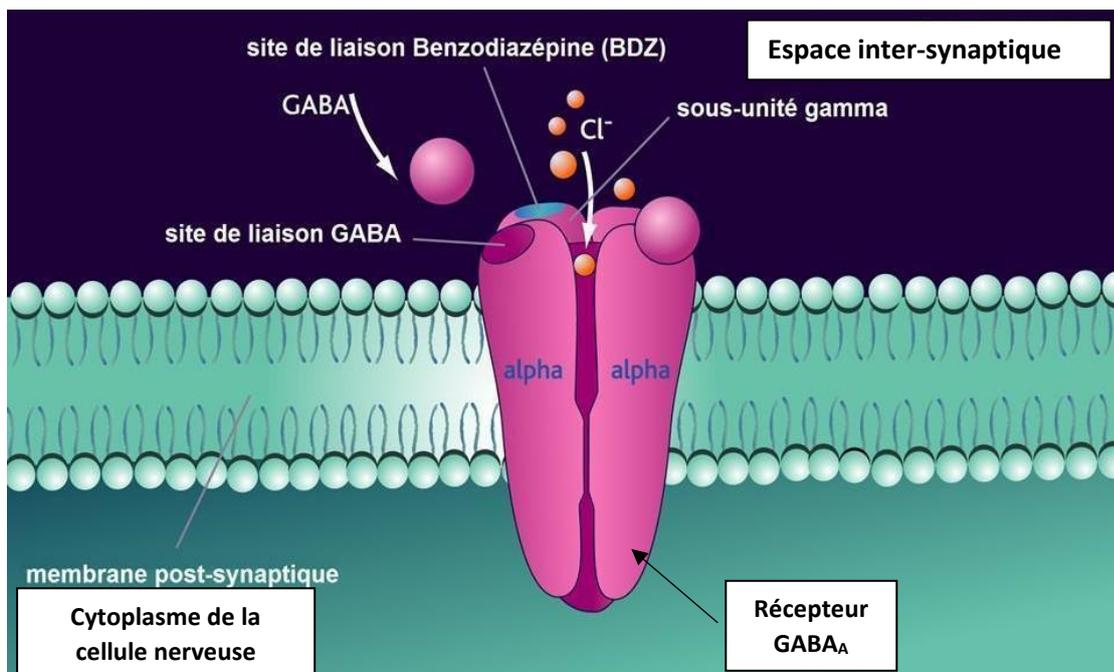


Figure 35 : Schéma du mécanisme d'action des benzodiazépines sur le récepteur GABA_A d'après le schéma original de pharmacomedicale.org [35]

Une fois la molécule de benzodiazépine fixée sur le récepteur GABA le récepteur change de conformation allostérique, il fixe mieux le GABA.

Le GABA se fixe sur la sous-unité Beta du récepteur avec une meilleure affinité.

Le GABA va influencer l'ouverture ainsi que la fermeture du canal chlorure (Cl⁻).

En facilitant l'ouverture du canal et donc l'entrée d'ions chlorures dans la cellule, il y a une accumulation de charge négative dans cette cellule.

A cause de cette hyper polarisation intra-cellulaire, il faut en amont, un stimulus plus important pour qu'il y ait une transmission de l'influx nerveux (afin de créer une dépolarisation et un potentiel d'action transmissible).

La cellule nerveuse devient donc beaucoup moins excitable.

Les benzodiazépines ont alors une action inhibitrice sur le système nerveux central.

b. Les spécialités

La famille des benzodiazépines regroupe plus de vingt molécules différentes. Elles vont être synthétisées de 1955 jusqu'aux environs des années 1990 avec en 1989 le cloxazolam (non commercialisé en France).

Nous allons traiter dans ce chapitre uniquement des premières benzodiazépines (allant de 1960 à 1970) utilisées dans le traitement de l'insomnie. Et dans un second temps, nous nous intéresserons à une nouvelle famille : les apparentés aux benzodiazépines ou les Z-drugs.

Historique de l'apparition des benzodiazépines utilisées pour lutter contre l'insomnie :

L'indication des benzodiazépines dans l'insomnie va évoluer au fur et à mesure de la découverte de nouvelles molécules au sein de cette famille.

Le raccourcissement de la demi-vie des benzodiazépines viendra favoriser leurs utilisations dans les traitements de l'insomnie.

La benzodiazépine idéale doit être de demi-vie courte avec un temps de concentration plasmatique maximal le plus court possible.

- Le LIBRIUM® (1961)

Première benzodiazépine synthétisée, elle vient révolutionner les traitements contre l'anxiété et l'insomnie.

Dans le VIDAL de 1968, le LIBRIUM® (chlordiazépoxyde) est décliné en deux dosages : 5 ou 10mg.

Le dosage 5mg est réservé à la pédiatrie.



Figure 36 : Gélules de LIBRIUM 10® (1964)

Spécialité extraite du dictionnaire VIDAL 1968, recopiée intégralement :

LIBRIUM® 10 mg :

Composition :

- Chlorhydrate de N-4-oxyde du chloro-7-méthyl-amino-2-phényl 5-benzo 3H-diazépine-1,4

Propriétés :

- Exerçant un effet d'apaisement et de détente, agissant sur les troubles émotionnels, l'inquiétude et l'angoisse, sans provoquer de somnolence ni d'obnubilation et en favorisant même une activité diurne normale LIBRIUM 10 mg entraîne le retour à un équilibre psychique et physiologique sans donner au malade l'impression d'être sous l'effet de médicament.
- Comme d'autres psychotropes, le LIBIRUM 10® potentialise l'effet de l'alcool et les barbituriques ; il convient, éventuellement, d'en avertir le malade.

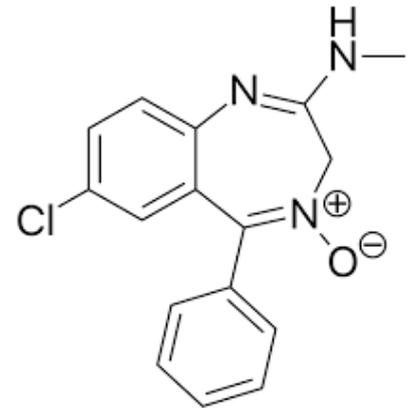


Figure 37 : Molécule de chlordiazépoxide

Indications :

- Tension nerveuse, hyperémotivité, inquiétude, angoisse.
- Irritabilité, intolérance aux contrariétés
- Affection psychosomatique
- Trouble du rythme nyctéméral pour un meilleur sommeil nocturne et une activité diurne plus facile et plus efficace.

Contre-indication : Myasthénie grave

Posologie :

20-40 mg en plusieurs prises quotidiennes.

Malgré une monographie assurant « une activité diurne normale » la chlordiazépoxide entraîne un effet important de somnolence diurne. Sa demi-vie est longue, de l'ordre de 15-40h [36].

La monographie du LIBRIUM® va évoluer au fil du temps pour voir son indication du trouble du rythme nyctéméral disparaître de ses indications en raison d'effets secondaires importants (baisse de la vigilance, accoutumance)

- Le MOGADON[®] – Nitrazépam (1965)

Première véritable benzodiazépine hypnotique, les progrès de la chimie moderne favorisent l'émergence de molécules spécifiques contre l'insomnie.

Le MOGADON[®] est encore commercialisé aujourd'hui.

Spécialité extraite du dictionnaire VIDAL 1981, recopiée intégralement :

Composition :

- 7-nitro-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one (nitrazépam)

Propriétés :

- Premier dérivé hypnotique de la série de la benzodiazépine, le MOGADON[®] se distingue par son mode d'action original.

Au lieu de provoquer une dépression indifférenciée des structures cérébrales, le MOGADON[®] protège les mécanismes normaux du sommeil contre les stimuli sensoriels et émotionnels perturbateurs.

Il induit et prolonge durant 6 à 8 heures un sommeil de type naturel, suivi d'un réveil lucide.

Indication :

- Insomnie de tous les types, à tous les âges.

Posologie :

- Adultes : en moyenne 1 comprimé le soir

Vieillards et enfants : ½ comprimé à un comprimé ou suppositoire.

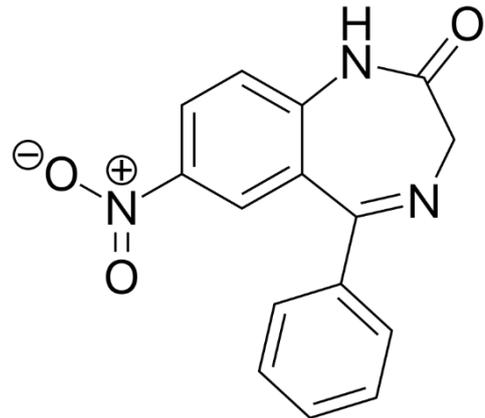


Figure 38 : Molécule de Nitrazépam

- Le SERESTA® – oxazépam (1966)

L'oxazépam est commercialisé en 1966 sous le nom de SERESTA®. Ayant une demi-vie plus courte que sa sœur la chlordiazépoxide, elle va s'imposer rapidement dès sa sortie comme la benzodiazépine de référence pour l'insomnie de plus ou moins longue durée.

Spécialité extraite du dictionnaire VIDAL 1981, recopiée intégralement :

SERESTA 10 mg	
<u>Composition :</u>	
-	Chloro-7-dihydro-2, 3-hydroxy-3, phényl-5, 1H-benzo-diazépine-1, 4-one-2
<u>Propriétés :</u>	
-	SERESTA® est un anxiolytique adapté à la vie active. Il calme apaise, détend et rend aux préoccupations de la vie quotidienne leurs véritables proportions
<u>Indications :</u>	
-	Anxiété : tension, fatigue nerveuse, irritabilité, hyperémotivité et dépression.
-	Insomnies entretenues par l'anxiété
-	Etats névrotiques et dépressions réactionnelles
<u>Posologie :</u>	
-	Dose moyenne : 3-6 comprimés par jour (30 à 60 mg) répartis en plusieurs prises.
	En cas d'insomnie, réserver la prise la plus importante pour le soir (deux ou trois comprimés)

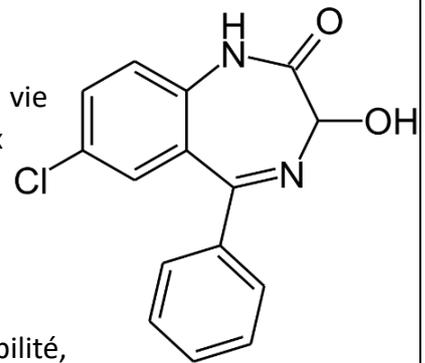


Figure 39 : Molécule d'oxazépam

Le SERESTA®, encore très prescrit aujourd'hui, est la première molécule d'action rapide et de demi-vie courte dans la famille des benzodiazépines.

Dans les années 1970, elle va être détournée de son indication première notamment par les médecins de ville et prescrite comme somnifère « généraliste » alors que son champ d'action est limité aux insomnies dites d'anxiété.

Les benzodiazépines, avec les connaissances de l'époque, paraissent plus faciles à utiliser que les barbituriques et les carbamates avec une balance bénéfice/risque plus favorable pour lutter contre l'insomnie.

C'est pour ces raisons que l'utilisation et la prescription des barbituriques et carbamates vont décliner en faveur de cette nouvelle classe qui va encore s'agrandir jusqu'à la fin des années 1980.

- Le NUCTALON[®] -Estazolam (1978)

Spécialité extraite du dictionnaire VIDAL 2001, recopiée intégralement :

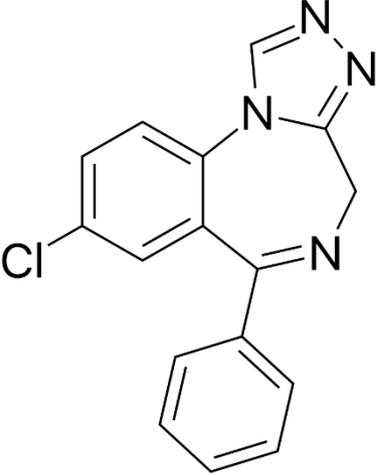
<p><u>Composition :</u></p> <ul style="list-style-type: none">- Estazolam <p><u>Propriétés :</u> hypnogène non barbiturique</p> <ul style="list-style-type: none">- Le profil pharmacologique du NUCTALON associe, à une activité hypnotique puissante, un pouvoir myorelaxant faible ainsi qu'une activité agressolytique originale. <p>Il en résulte :</p> <ul style="list-style-type: none">⇒ Une induction de sommeil rapide⇒ Un sommeil de qualité induisant une bonne biodisponibilité vigile. <p><u>Indication :</u></p> <ul style="list-style-type: none">- Traitement symptomatique de l'insomnie <p><u>Posologie :</u></p> <ul style="list-style-type: none">⇒ 1 comprimé au moment du coucher.	 <p>The chemical structure of Estazolam is shown. It consists of a benzodiazepine core (a seven-membered ring with two nitrogen atoms) substituted with a 1,2,4-triazole ring, a 4-chlorophenyl group, and a phenyl group.</p>
--	--

Figure 40 : Molécule d'Estazolam

Avec le MOGADON[®] et le NUCTALON[®], les prescripteurs délaissent les spécialités comme le LIBRIUM[®] et le SERESTA[®] dans le cadre de l'insomnie.

Le caractère généraliste de l'indication « insomnie » favorise la multiplication des ordonnances, et donc la circulation de ces médicaments dans les foyers français sur la période de 1965-1980.

Ces spécialités provoquent des effets secondaires importants pour la population de l'époque qui va pousser les professionnels du médicament à encadrer la prescription de ces molécules (durée, décroissance de dose, installation progressive du traitement)

c. Les effets secondaires des benzodiazépines

Médicaments « miracles » durant une vingtaine d'années, les benzodiazépines vont finalement être pointées du doigt à cause d'effets secondaires importants.

Le succès de la benzodiazépine dans l'insomnie reposait sur trois piliers qui font d'elle une molécule largement prescrite et répandue :

- ⇒ Une activité anxiolytique importante qui va venir souvent lever les angoisses qui sont un frein à l'endormissement.
La majorité des problèmes d'endormissement est due à une anxiété grandissante lors du rituel du coucher.
La réponse chimique est souvent celle qui est plébiscitée par les patients depuis une cinquantaine d'années.
Il est en effet plus facile pour le patient de réaliser une prise de benzodiazépines le soir plutôt que de comprendre pourquoi l'angoisse et l'anxiété surviennent au moment du coucher.
- ⇒ Des contre-indications peu nombreuses : Les contre-indications principales sont la myasthénie, au regard de l'effet myorelaxant de la benzodiazépine, et les problèmes respiratoires.
La benzodiazépine va agir comme un dépresseur respiratoire et est interdite chez les personnes ayant un rythme respiratoire faible.
- ⇒ Une faible toxicité : Elles sont très peu toxiques. Bien éliminées par l'organisme, elles ne s'accumulent pas.

Cependant les inconvénients de ces molécules sont importants au regard du bénéfice rendu dans le cadre de l'insomnie.

d. Des effets secondaires importants se développent :

- Des difficultés liées à la mémoire : les troubles mnésiques

Les benzodiazépines sont souvent responsables de troubles mnésiques, c'est-à-dire une perte de mémoire qui semble être directement reliée à la dose prise. Il s'agit d'une amnésie antérograde (difficulté à acquérir de nouvelles informations).

- Mise en place d'un état dépressif et de démence [37]

Bien que controversé, il existe des doutes sur l'apparition d'état dépressifs par suite de l'utilisation de benzodiazépines.

Une prise récurrente de benzodiazépines à forte dose favoriserait l'apparition de démence et de troubles cognitifs.

- La dépendance

Utilisées dans le cadre d'une prescription de 12 semaines maximum, les benzodiazépines sont bien trop souvent prescrites plus longtemps que ces 12 semaines réglementaires.

Une utilisation trop fréquente et prolongée de ces molécules anxiolytiques induit une accoutumance du cerveau humain qui va voir sa dose efficace minimale augmentée.

L'instauration de traitement doit, dans un premier temps, se faire par des doses progressives et fractionnées durant la journée.

Le risque de dépendance a été chiffré [38] à 10% pour une durée de traitement inférieure à 12 mois, alors qu'il passe à près de 25-50% si la durée de traitement dépasse 12 mois soit un an.

Le phénomène d'accoutumance (la dépendance) des benzodiazépines repose sur trois facteurs :

- ⇒ Une prise à des doses importantes de benzodiazépines.
- ⇒ Une durée de traitement supérieure à 90 jours.
- ⇒ Facteurs de variabilité interindividuelle suivant la personnalité du sujet (personne alcoolique, dépressive, névrotique).

S'habituant de plus en plus aux doses prises de benzodiazépines, le cerveau modifie le fonctionnement du neurotransmetteur GABA.

La cellule, normalement sensible à ce neurotransmetteur, va augmenter le seuil d'énergie nécessaire à l'ouverture du canal chlorure, et donc minimiser les effets des benzodiazépines. L'effet de la benzodiazépine étant moindre, le patient doit prendre des doses plus importantes pour retrouver l'effet du début de traitement.

La dépendance aux benzodiazépines repose sur deux phénomènes qui sont :

- ⇒ La dépendance physique : à chaque diminution, le patient ressent un syndrome de sevrage (tremblement, anxiété, tachycardie...). Ces symptômes désagréables repoussent la personne à reconsommer des benzodiazépines.
- ⇒ La dépendance psychologique : Au vu de l'effet bénéfique dans un premier temps que procure la benzodiazépine, le patient pense à tort que le traitement est favorable au long cours pour son trouble du sommeil et va associer un état de bien être à sa prise quotidienne de benzodiazépine. Le médicament devient nécessaire au cycle de vie du patient et à son sommeil. La dépendance s'installe.

- La nécessité d'un arrêt progressif

Comme tout traitement par lequel s'installe une dépendance, l'arrêt doit être progressif et passer par une phase de sevrage.

La diminution des doses et l'espacement des prises doivent être progressifs afin de limiter la sensation de détresse du patient.

On étale aujourd'hui l'arrêt des benzodiazépines sur une durée de 4-10 semaines à plusieurs mois. [39]

Il n'y a pas d'intérêt à substituer les benzodiazépines par un autre traitement dans le cadre de la diminution progressive des doses.

L'arrêt du traitement par benzodiazépines favorise l'apparition de deux types d'effets :

- ⇒ La récurrence : c'est la réapparition des symptômes ayant conduit à la prise de ce traitement, ici l'insomnie. C'est un type d'effet précoce et quasi-systématique. Il demeure le plus souvent transitoire, et peut être d'intensité progressive vers un effet culminant en deux-trois semaines après l'apparition.
- ⇒ Le syndrome de sevrage : développement d'un syndrome ayant comme caractéristiques des tremblements, anxiété, tension, agitation, difficulté à se concentrer, attaque de panique, douleurs musculaires, photophobie...

F. Les nouvelles « Z-drugs », ou apparentés aux benzodiazépines

Bien qu'étant dans une famille distincte, les « Z-drugs » (pour zolpidem et zopiclone), sont deux molécules couramment rattachées à la famille des benzodiazépines.

Ils apportent l'avantage d'avoir une demi-vie d'élimination courte, ce qui évite les effets sédatifs sur la journée du lendemain.

a. Les spécialités

- IMOVANE® commercialisé en 1984

Spécialité extraite du dictionnaire VIDAL 2001, recopié intégralement :

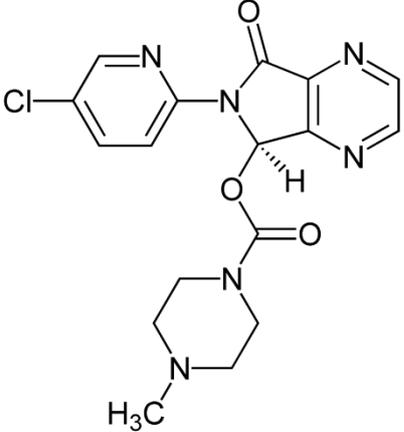
<p><u>Composition :</u></p> <ul style="list-style-type: none">- Zopiclone7,5 mg <p><u>Indications :</u></p> <ul style="list-style-type: none">- Insomnie occasionnelle- Insomnie transitoire- Insomnie chronique <p><u>Posologie :</u></p> <ul style="list-style-type: none">- Sujet de moins de 65 ans : 1 cp à 7,5 mg- Sujet de plus de 65 ans : ½ comprimé à un comprimé exceptionnellement. <p>⇒ Dans tous les cas, la prise doit avoir lieu immédiatement avant le coucher.</p> <p><u>Mode d'administration :</u></p> <ul style="list-style-type: none">- Le traitement doit être aussi bref que possible, de quelques jours à 4 semaines maximum y compris la période de réduction de la posologie.<ul style="list-style-type: none">⇒ Traitement de 2-5 jours pour les insomnies occasionnelles⇒ Traitement de 2-3 semaines en cas d'insomnies transitoires	
--	--

Figure 41 : Enantiomère R de la molécule de Zopiclone

Le zopiclone a une demi-vie d'environ 2h30 (versus 4-25 h pour l'oxazépam).

- Le STILNOX® commercialisé en 1987

Spécialité extraite du dictionnaire VIDAL 2001, recopiée intégralement :

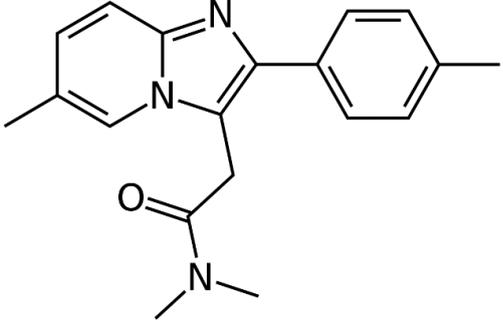
<p>Famille des imidazopyridine</p> <p><u>Composition :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Zolpidem hemitartrate.....10 mg <p><u>Indications :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Insomnie occasionnelle - Insomnie transitoire - Insomnie chronique <p><u>Posologie :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Adulte de moins de 65 ans : un comprimé par jour - Adulte de plus de 65 ans : ½ comprimé par jour et ne peut être porté qu'exceptionnellement à un comprimé <p><u>Mode d'administration :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Le traitement doit être aussi bref que possible, de quelques jours à 4 semaines. <ul style="list-style-type: none"> ⇒ Traitement de 2-5 jours pour les insomnies occasionnelles (lors de voyage par exemple) ⇒ Traitement de 2-3 semaines en cas d'insomnie transitoire 	
---	--

Figure 42 : Molécule de Zolpidem commercialisée en 1988

b. Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action est semblable aux benzodiazépines mais diffère par le site de fixation de la molécule sur le récepteur GABA.

La partie alpha du récepteur GABA se décompose en deux sous-unités α_1 et α_2 .

Alors que les benzodiazépines se fixent sur la partie alpha du récepteur, les z-drugs se fixent sur la sous-unité α_1 du récepteur GABA. [40]

Cette fixation spécifique sur la sous-unité α_1 procure une action hypnotique et non anxiolytique.

La demi-vie du zolpidem est d'environ 2,4 heures.

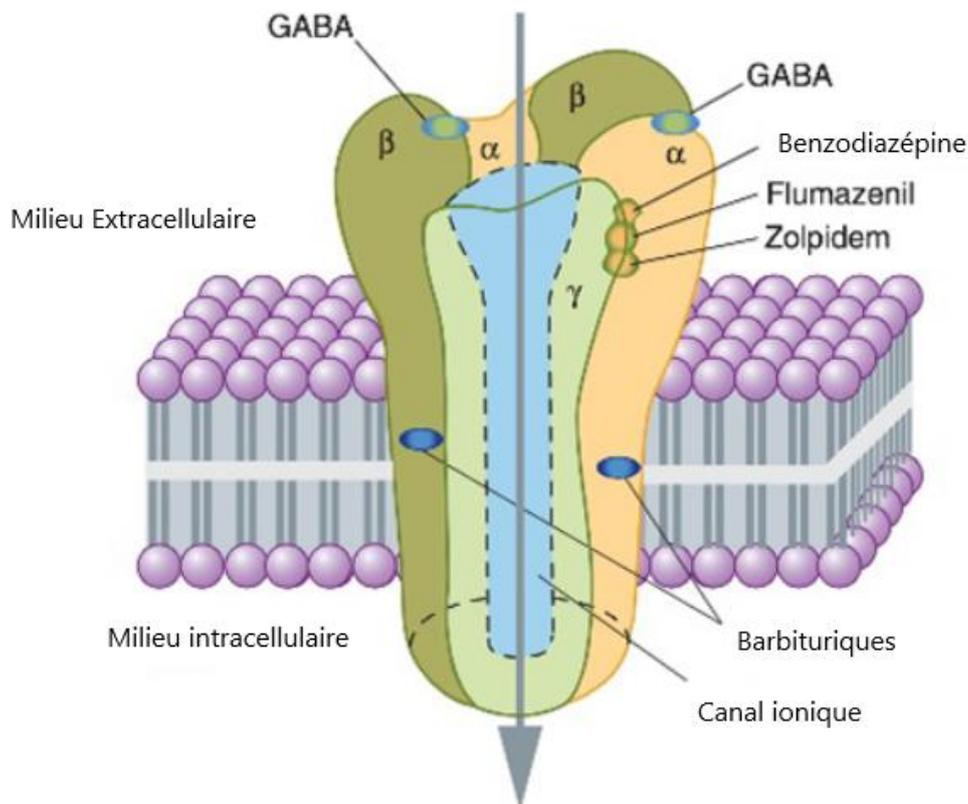


Figure 43 : Schéma d'un récepteur GABA avec les deux sites de fixations distincts de benzodiazépines et apparentés (zolpidem)

c. Les effets secondaires des Z-drugs

Les effets secondaires sont principalement les mêmes que ceux des benzodiazépines.

Les apparentés aux benzodiazépines ayant un pic plasmatique beaucoup plus court, leur effet va être beaucoup plus rapide. Il est donc nécessaire de bien prendre la prise lors du coucher. De nombreuses chutes ont été rapportées suite à la prise de ZOLPIDEM[®] ou ZOPICLONE[®], dans une étude épidémiologique [41]. Près de 32 % des patients étaient sous traitement de la classe « apparentés aux benzodiazépines ».

Les effets secondaires sont d'autant plus présents que la durée de traitement est longue, il est donc important de respecter les 4 ou 12 semaines de traitement.

G. La mélatonine

Comme vu précédemment, la mélatonine favorise l'apparition du sommeil lors du coucher.

En France, il n'existe que trois spécialités de mélatonine pure sur ordonnance (liste II) : CIRCADIN[®] 2mg, SLENYTO[®] 1mg et SLENYTO[®] 5mg

Le CIRCADIN® 2 mg a obtenu l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en 2007 pour les insomnies. La spécialité n'est pas prise en charge par la sécurité sociale encore aujourd'hui pour son indication principale.

Son remboursement n'a pas été acté par le comité de transparence du 10 décembre 2008 [42]

a. Spécialités

Spécialité extraite du dictionnaire VIDAL 2016, recopiée intégralement :

- CIRCADIN® (mélatonine)

Composition :

- Mélatonine2mg

Indication :

- CIRCADIN® est indiqué en monothérapie, pour le traitement à court terme de l'insomnie primaire caractérisée par un sommeil de mauvaise qualité chez des patients de 55 ans ou plus.

Posologie :

- La posologie recommandée est de 2 mg une fois par jour, 1-2h avant le coucher et après le repas.

Mode d'administration :

Les comprimés doivent être avalés entiers pour préserver les propriétés de libération prolongée

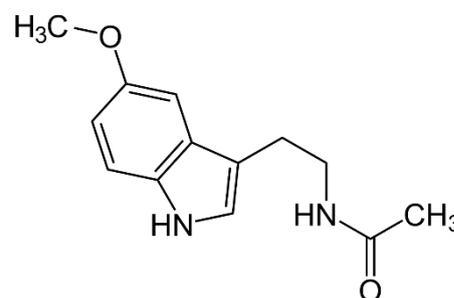


Figure 44 : Molécule de mélatonine

En 2016, dans le cadre d'une Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU), l'indication du CIRCADIN® évolue :

- « Enfants âgés de 6 à 18 ans et traités pour un trouble du rythme veille-sommeil associé à des troubles développementaux et des maladies neurogénétiques comme le syndrome de Rett, le syndrome de Smith-Magenis, le syndrome d'Angelman, la sclérose tubéreuse ou des troubles du spectre autistique. »[43]

La sécurité sociale prend en charge dans le cadre de cette RTU, un forfait de 800 euros par an. La RTU ayant de bons résultats d'autres indications sont actuellement en recherche pour le CIRCADIN®.

La Haute Autorité de Santé (HAS) rappelle en 2009 [42] que le CIRCADIN® n'a obtenu qu'un service médical rendu (SMR) faible et une amélioration du service médicale rendu (ASMR) de

5, soit aucune amélioration du service rendu dans le cadre de la prise en charge de l'insomnie primaire.

- Le SLENYTO[®]

Le SLENYTO[®] est un comprimé de mélatonine semblable aux CIRCADIN[®], en forme LP, de 1 et 5 mg par unité de prise.

Il a reçu le 26 juin 2019 une autorisation de prise en charge par la sécurité sociale dans le cadre du : « Traitement de l'insomnie chez les enfants et les adolescents de 2 à 18 ans, présentant un trouble du spectre de l'autisme (TSA) et/ou un syndrome de SMITH-MAGENIS, lorsque les mesures d'hygiène du sommeil ont été insuffisantes. »[44]

b. Mécanisme action

La mélatonine se fixe aux récepteurs MT1, MT2 et MT3 du système nerveux central. Ces récepteurs sont impliqués dans l'apparition du sommeil.

Il faut donc ingérer de la mélatonine afin d'avoir une réponse de ces récepteurs, cependant l'absorption de la mélatonine est quasi-totale chez l'adulte alors qu'elle ne peut être que de 50 % chez le sujet âgé. Le sujet âgé ayant plus de problème de sommeil que les personnes jeunes, il est donc parfois nécessaire de prescrire des doses plus importantes de mélatonine per os.

c. Les effets secondaires de la mélatonine

Les effets secondaires de la mélatonine sont les suivants :

- Maux de tête
- Migraine
- Vertige
- Somnolence
- Irritabilité
- Nausées,
- Douleur abdominale
- Vomissement

Restant une molécule assez prescrite dans divers dosage la concentration en mélatonine dans les principales spécialités est de 1 et 5 mg pour le SLENYTO[®] et de 2mg pour le CIRCADIN[®].

En France, la législation des compléments alimentaires, impose de ne pas dépasser le dosage de 2 mg en mélatonine.

La prise en charge de l'insomnie en France depuis les années 2000

A. Les recommandations HAS-SFTG de 2006

La Haute Autorité de Santé (HAS) publie en 2006 une synthèse de recommandations pour la prise en charge de l'insomnie en médecine générale. [45]

Elle y décrit la conduite à tenir et le contenu à évoquer pour les cliniciens :

« La consultation médicale doit déboucher sur une stratégie thérapeutique qui doit répondre à ces trois critères généraux veillant à respecter :

- Un ensemble de règles élémentaires d'hygiène du sommeil (rappel avec le patient des gestes favorisant le sommeil)
- Une régulation du cycle veille-sommeil avec renforcement de l'éveil diurne
- Un suivi programmé avec réévaluation périodique de la situation, quel que soit le traitement

En cas d'insomnie d'ajustement :

- Dédramatiser la situation, assurer un soutien psychologique
- Si nécessaire, un traitement pharmacologique, par sédatif, anxiolytique ou hypnotique qui doit être le plus léger et le plus bref possible.

En cas d'insomnie chronique :

- Outre le traitement de la pathologie éventuellement associée,
- Le traitement préférentiel de l'insomnie en première intention est, dans la mesure du possible, une thérapie comportementale ou une psychothérapie
- Réserver la prescription d'hypnotique en cas de recrudescence temporaire de l'insomnie, de façon ponctuelle, après réévaluation de la situation du patient. »

Avec ces nouvelles recommandations, la Haute Autorité de Santé utilise les traitements pharmacologiques en dernier recours. Elle conseille même une utilisation la plus brève et la plus faible possible.

C'est un tournant majeur dans la prise en charge des troubles du sommeil : depuis 1950 et les découvertes successives de nouvelles molécules chimiques, la réponse aux insomnies passait forcément par la prise d'une molécule qui était plus ou moins adaptée, aujourd'hui ce n'est théoriquement plus le cas. Les molécules chimiques ne doivent être utilisées qu'en dernier recours après l'échec des alternatives thérapeutiques non médicamenteuses.

Aujourd'hui, au regard des décennies de traitements et d'effets secondaires, la prise de somnifère n'est plus conseillée en première intention dans la prise en charge des troubles mineurs du sommeil.

ARBRE DÉCISIONNEL
(inspiré de M. Billiard. Quotidien du Médecin)

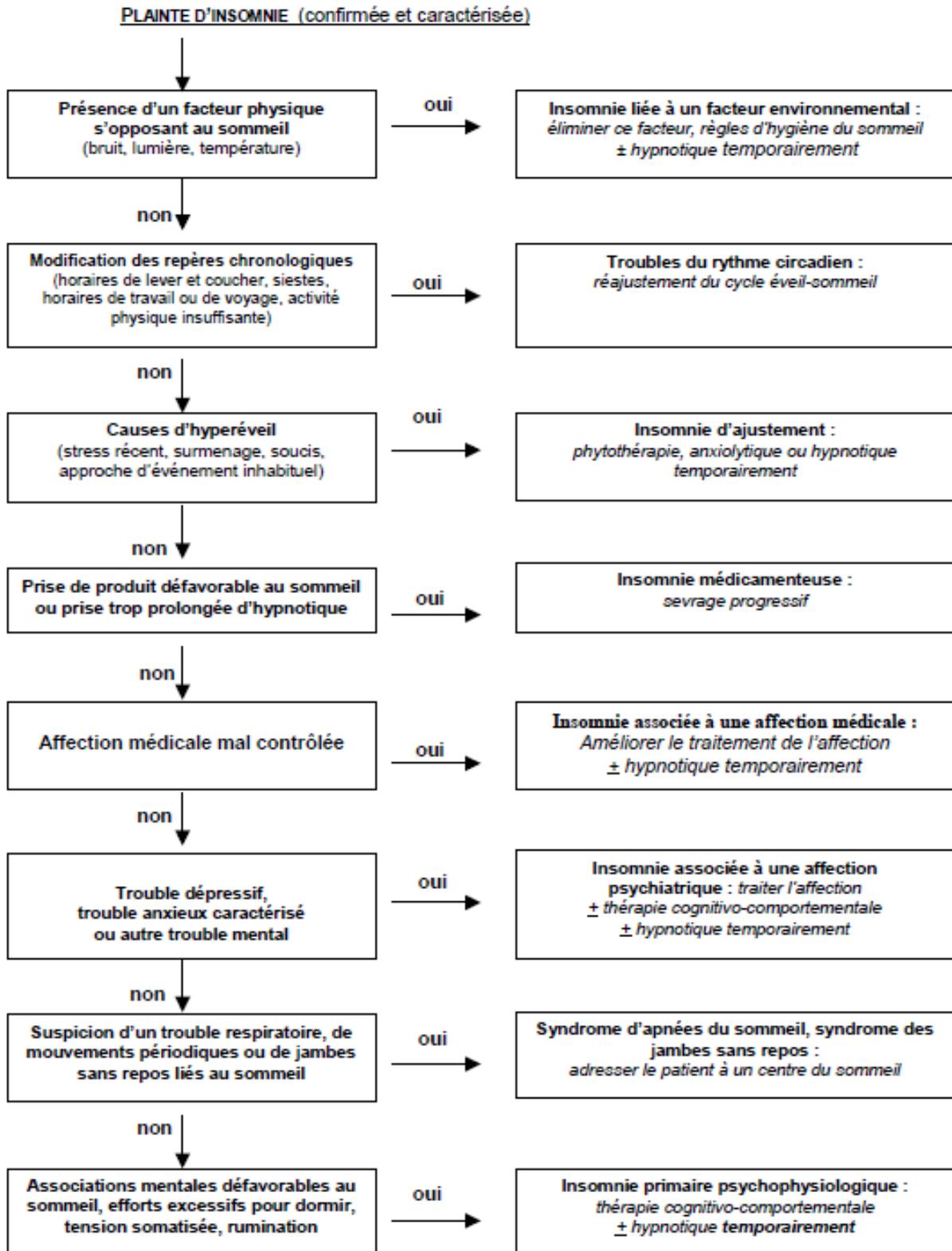


Figure 45 : Arbre décisionnel lors d'une consultation pour insomnie, d'après M. Billiard, Quotidien du médecin et HAS : https://www.has-sante.fr/jcms/c_522637/fr/prise-en-charge-du-patient-adulte-se-plaignant-d-insomnie-en-medecine-generale

B. Les benzodiazépines et apparentés encore trop majoritairement utilisés en France

Deux rapports réalisés par l'autorité du médicament (AFFSAPS⁷ et ANSM⁸) réalisés en 2012 et 2015 pointent du doigt une consommation de benzodiazépines anxiolytiques et hypnotiques beaucoup trop présente en France.

Depuis les années 2000, la consommation de benzodiazépines est en baisse.

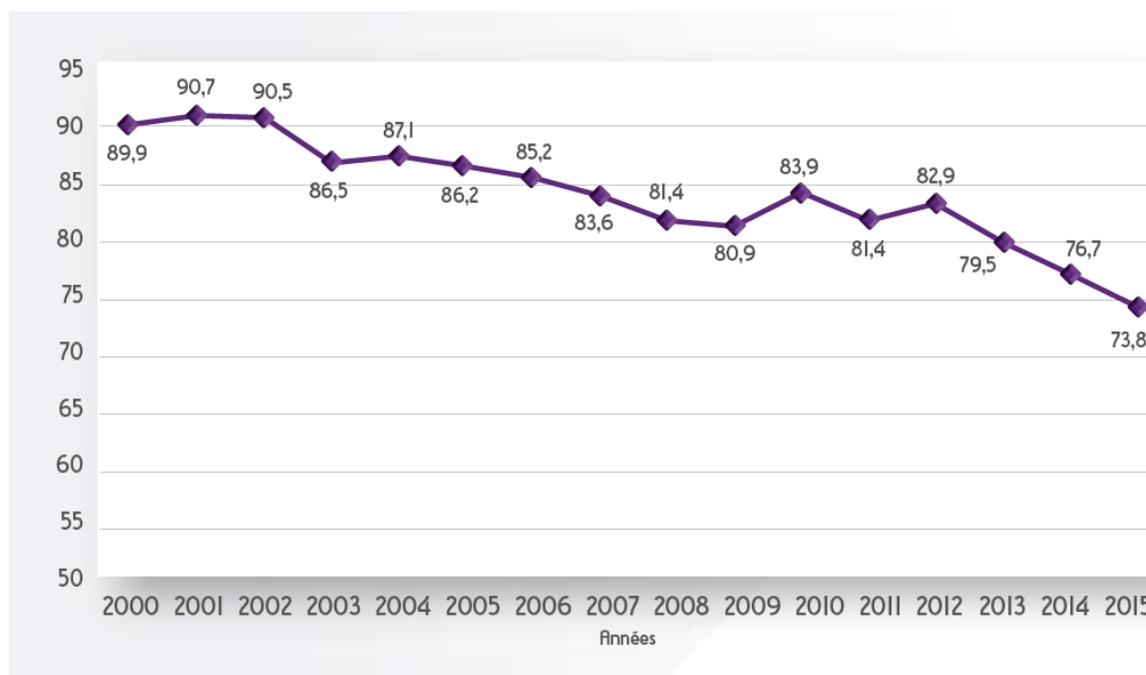


Figure 46 : Evolution de la consommation de **benzodiazépine et apparentés** en France sur la période de 2000-2015 exprimé en DDJ/1000 hab/j [46, p. 14]

L'unité de consommation est exprimée en Dose Définie Journalière de benzodiazépines rapportée à 1000 habitants sur une période d'une journée.

Connaissant la population de la France ainsi que le nombre de boîtes vendues à l'année, il est possible de réaliser une standardisation chaque année. Elle permet donc une comparaison entre molécules et familles de molécules.

On remarque sur le graphique une nette diminution de la consommation depuis les années 2000. La décroissance s'amorce réellement dans les années 2012.

Cependant cette donnée est à mettre en relation avec une tendance tout autre dans la famille des benzodiazépines hypnotiques et apparentés.

⁷ Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (devenue ANSM)

⁸ Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

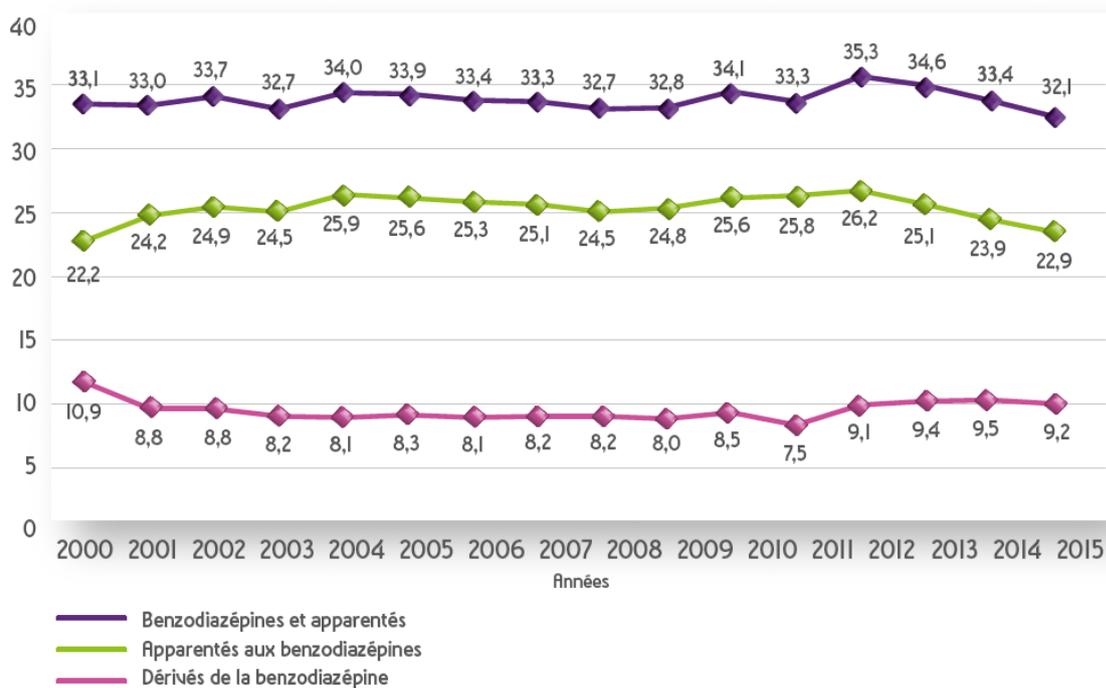


Figure 47 : Consommation de benzodiazépines **hypnotiques** et apparentées de 2000 à 2015 exprimé en DDJ/1000 hab/J [46, p. 17]

La consommation d'hypnotiques reste remarquablement stable sur la période 2000-2015.

Le tableau de la consommation des benzodiazépines (figure 44) comprend l'utilisation globale des benzodiazépines dans toutes leurs indications (sevrage alcoolique, anxiété, myorelaxant). Le tableau présenté ci-dessus (figure 45) ne traite que des benzodiazépines et apparentés utilisés comme hypnotiques, donc uniquement pour le traitement de l'insomnie.

On remarque que depuis le début des années 2000, le traitement par les hypnotiques reste très stable.

Cette consommation constante interroge sur la durée du traitement hypnotique qui doit être le plus bref possible.

La stabilité de prescription et d'utilisation de cette classe de médicaments traduit une non-réévaluation de la prise en charge de l'insomnie et de ces symptômes par les autorités durant ces 15 années.

Face à une prescription importante et aux détournements possible du zolpidem, l'ANSM décide en 2017 de mieux réglementer sa délivrance.

Les évolutions de réglementation du zolpidem [47] :

- Prescription sur ordonnance sécurisée.
- Prescription en toutes lettres du nombre d'unités par prise, du nombre de prise, dosage.
- Chevauchement interdit des prescriptions sauf mention expresse portée sur ordonnance.
- Renouvellement interdit.

Le dernier point, concerne l'âge des patients présentant un traitement de l'insomnie par benzodiazépines et apparentés :

- L'âge médian des consommateurs de benzodiazépines est de 57 ans.

Aujourd'hui nous savons que les molécules comme le zopiclone et le zolpidem favorisent les chutes. [41]

Les réveils nocturnes de la personne âgée sous zolpidem ou zopiclone sont dangereux les chutes pouvant entraîner une fracture osseuse, ou une commotion cérébrale.

C. La prise en charge de l'insomnie par les compléments alimentaires.

Tendance qui se traduit depuis les années 2010, les compléments alimentaires se multiplient dans les officines de France.

Définition des compléments alimentaires :

- « Les compléments alimentaires sont des denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés commercialisés sous forme de dose. »[48]

Le marché du complément alimentaire totalise en 2020 un chiffre d'affaires de 1,9 milliards d'euros pour le marché français. [49]

Dans le cadre de l'insomnie, ils sont souvent caractérisés par une association de plantes et de mélatonine.

Le dosage de la mélatonine étant encadré en France, les compléments alimentaires de mélatonine ne doivent pas excéder une concentration de 2 mg par prise.

Classiquement, il existe en France deux types de formulations concernant les spécialités à base de mélatonine :

- Des compléments alimentaires dosés à 1 mg de mélatonine
- Des compléments alimentaires dosés à 1,9 mg de mélatonine.

Voici une liste non exhaustive des principales spécialités de phytothérapie rencontrées en officine de pharmacie et des compléments alimentaires de mélatonine (2021) :

Spécialités	Composition	Laboratoire
Arkorelax Sommeil fort ®	<ul style="list-style-type: none"> - Extrait d'eschsoltzia - Extrait d'organe souterrain de valériane (racine) - Extrait aérienne de passiflore - Mélatonine 1 mg - Vitamine B6 	Arkopharma
Chronobiane LP 1mg ®	<ul style="list-style-type: none"> - Mélatonine 1mg - Magnésium marin - Vitamine D3 - Vitamine E 	Pileje
Euphytose nuit ®	<ul style="list-style-type: none"> - Mélatonine 1mg - Extrait de passiflore 500mg par comprimé 	Bayer
Novanuit Triple action Phyto ®	<ul style="list-style-type: none"> - Extrait racine de valériane 150 mg - Huile essentielle de Lavande vraie 80 mg - Huile essentielle de bigaradier 1mg 	Sanofi
Somniphyt Total nuit 1mg ®	<ul style="list-style-type: none"> - Extrait sec de graine de griffonia - Extrait sec d'écorce de magnolia - Extrait sec d'écorce de valériane - Extrait sec partie aérienne d'eschsoltzia - Mélatonine 1mg - Vitamine B6 1mg 	Laboratoire santé Verte
Somniphyt Nuit Calme ®	<ul style="list-style-type: none"> - Magnésium 470 mg - Extrait sec de passiflore titré à 2,2 % de vitexine 100mg - Extrait sec de partie aérienne d'eschsoltzia titré à 0,6% en alcaloïde : 100mg - Extrait sec de lavande 50mg - Extrait sec de tilleul 50 mg - Extrait sec de fleur de coquelicot 20 mg 	Laboratoire Santé Verte
ZzzQuil Sommeil ®	<ul style="list-style-type: none"> - Mélatonine 1mg - Vitamine B6 1,4 mg - Extrait de valériane 30 mg - Extrait de camomille 10 mg - Extrait de lavande 10 mg 	PROCTER & GAMBLE
Naturactive Fluide Sommeil ®	<ul style="list-style-type: none"> - Extrait sec de tilleul 100mg - Extrait sec de mélisse 100mg - Extrait sec de verveine 100mg 	Pierre Fabre
Chronodorm double action ®	<ul style="list-style-type: none"> - Mélatonine 1,9 mg - Extrait de valériane 120 mg - Extrait de passiflore 80mg - Extrait de pavot jaune de Californie 50 mg 	Laboratoires IPRAD

Santarome Sommeil ®	- Macérat glycéринé à partie égale de bourgeons : aubépine, figuier, et tilleul à larges feuilles	SANTAROME
Santarome Sommeil 8h ®	- Mélatonine 1,85 mg - Extrait de tilleul 125 mg - Extrait de valériane 120 mg – titré à 60µg en acide valérienique - Extrait de passiflore 100 mg – titré en flavonoïdes 3,5mg - Extrait d'eschsoltzia 6,25 mg - Macérât d'aubépine - Macérât de tilleul - Macérât de figuier	SANTAROME phyto

Ces spécialités représentent une part importante du marché « Sommeil » dans la catégorie complément alimentaire.

Les formes ne sont pas variées et les dosages en mélatonine sont très semblables d'une spécialité à l'autre.

Aujourd'hui, les laboratoires tendent à uniformiser les compléments alimentaires dans l'indication des troubles du sommeil.

Il est intéressant de noter la faible différence de concentration en mélatonine entre le médicament sur liste II CIRCADIN 2mg décrit précédemment et les spécialités disponibles sans ordonnance à 1,9 mg de mélatonine.

D. La mélatonine : vers un complément alimentaire miracle ?

Les taux de mélatonine fluctuant dans les spécialités précédentes (1mg, 1,85mg, 1,9mg), il est difficile pour le consommateur de compléments alimentaires d'avoir une information limpide sur le produit le plus adapté à sa demande.

En vente libre dans les officines, la mélatonine peut avoir des effets secondaires sur certains types de personnes.

En réalisant un tour d'horizon de la classification de la mélatonine dans les autres pays, beaucoup ont choisi de restreindre son accès en le classant comme médicament.

La réglementation Française :

- En France la législation de 1990 [50] place la mélatonine sur la liste I des substances vénéneuses. Elle est alors uniquement délivrée sur prescription. En 2011 elle deviendra une substance de liste II des substances vénéneuses destinées à la médecine humaine.
- En 2015, la dose de 1mg a été exonérée de la réglementation des substances vénéneuses et donc la vente libre devient possible.

Aujourd'hui, les compléments alimentaires contenant moins de 2mg de mélatonine par prise sont autorisés par décision administrative de la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF).

La mélatonine dans les autres pays :

- Elle est bannie dans les compléments alimentaires, concernant le Danemark, le Royaume Uni, la République Tchèque, la Suisse
- En Allemagne, les produits contenant plus de 0,28 mg par prise ou par jour sont considérés comme des médicaments
- Elle est considérée comme médicament à partir de 0,3 mg par prise en Belgique
- Elle est autorisée à hauteur de 1mg pour l'Espagne, la Grèce, l'Italie, la Pologne
- En Lettonie, elle est autorisée jusqu'à 2 mg dans les compléments alimentaires.
- Au Canada, elle est considérée comme ingrédient dans les produits de santé naturel.
- Aux Etats Unis, quelle que soit la concentration, elle est considérée comme un ingrédient de complément alimentaire.

L'efficacité de la mélatonine repose sur la resynchronisation du rythme circadien. La mélatonine ne possède pas d'effet direct sur la qualité du sommeil ou sa durée. [51]

Elle trouve une utilité concernant le décalage horaire ou l'insomnie par retard de phase. [51]

Comme la mélatonine est très souvent vendue sous forme de complément alimentaire, elle ne dépend pas toujours de la pharmacovigilance mais de la nutrivigilance.

L'ANSES (agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) s'est autosaisie en 2016 pour déterminer les risques liés à la consommation de complément alimentaires contenant de la mélatonine »

Entre 2009 et 2017, l'ANSES a été sollicitée pour 90 effets indésirables susceptibles d'être dus à une prise de compléments alimentaires contenant de la mélatonine.

L'équipe réalisant l'analyse a pu déterminer une imputabilité de la mélatonine concernant 19 cas dont deux étant liés à une tentative de suicide donc non recevable dans l'étude en raison d'un mésusage.

Cette étude [52] rapporte des symptômes comme :

- La migraine
- Des palpitations
- Le syndrome de jambe sans repos : par inhibition de la transmission de la dopamine, la mélatonine aggrave le syndrome.
- Les troubles de l'humeur sur les personnes avec des troubles du comportement ou psychiatriques.
- Une modulation de l'immunité par ses propriétés immunomodulatrices.

Cette étude de nutrivigilance déconseille la mélatonine sous forme de complément alimentaire pour :

- Les personnes souffrant de maladies inflammatoires ou auto-immunes
- Femmes enceintes ou allaitantes
- Les enfants et adolescents
- Les personnes pouvant réaliser une activité nécessitant une vigilance soutenue et pouvant poser un problème de sécurité en cas de somnolence. »

L'étude conseille aux pharmaciens d'officines de délivrer uniquement sur avis médical la mélatonine sous forme de complément alimentaire pour :

- « Les personnes épileptiques
- Les personnes asthmatiques
- Les personnes souffrant de troubles de l'humeur, du comportement ou de la personnalité »

Même si les effets secondaires de la mélatonine ont tendance à demeurer rares et isolés, ils ne sont cependant pas à marginaliser en raison d'une forte demande de la population française pour ces compléments alimentaires.

De plus, à ce jour, il n'existe pas d'étude portant sur l'intérêt d'une association de la mélatonine avec des extraits de plantes.

Les tisanes : Un moyen thérapeutique majeur à disposition du pharmacien d'officine pour lutter contre l'insomnie

A. Historique des métiers d'herboriste et de pharmacien

Depuis l'Antiquité, les plantes sont utilisées comme remède contre les maladies. Seuls « médicaments » disponibles pendant des siècles, la reconnaissance et le conseil des plantes se structurent en une profession : l'herboriste. C'est au XIV^{ème} siècle que la profession est créée réellement avant d'être organisée en corporation au XV^{ème} siècle.

C'est en 1767, que le roi Louis XV ordonne la création de la profession d'herboriste- botaniste. En 1803, la « loi du 21 germinal de l'an XI » impose un examen portant sur la reconnaissance de 50 plantes fraîches et 50 plantes sèches nécessaire pour devenir herboriste. [53]

Le diplôme d'herboriste est créé mais il n'apaise en rien les revendications des médecins et pharmaciens qui souhaitent s'octroyer le monopole des plantes médicinales.

En 1927, une école nationale de l'herboristerie est créée, mais la suppression du diplôme d'herboriste est prononcée en 1941.

Ce sont donc les pharmaciens qui se voient attribuer le monopole de la dispensation des plantes médicinales.

Longtemps soumises au monopole pharmaceutique, 148 plantes ou parties de plantes médicinales sont sorties de la législation et autorisées à la vente libre à partir de 2008.

Le 12 juillet 2013, un nouveau texte est intégré dans la pharmacopée française : « Mélanges pour tisane et préparation officinale ».

Ce texte encadre l'utilisation des plantes pour les tisanes en définissant les moyens d'extraction et les mélanges autorisés.

B. Définition

Les tisanes sont définies par la pharmacopée française comme étant une « Préparation aqueuse buvable, obtenue à partir d'une ou plusieurs drogues végétales. »

Les drogues végétales utilisées pour les tisanes doivent satisfaire à la monographie « Plante pour tisane » et « Plantes médicinales » de la pharmacopée française.

Les tisanes peuvent résulter de plusieurs moyens d'extraction que sont :

- L'infusion : on prépare quelques grammes de drogues végétales (sèche ou fraîche) et l'on verse de l'eau bouillante dessus. On laisse en contact une quinzaine de minutes. On utilise cette méthode pour les feuilles, fleurs et organes fragiles de plantes.
- La décoction : On plonge la drogue végétale dans de l'eau bouillante, que l'on va maintenir à ébullition durant 15-30 minutes.

- La macération : On maintient la drogue végétale en contact avec de l'eau à une température de 25°C pendant 30 minutes.

On utilise la décoction ainsi que la macération pour les racines, rhizome ou autre partie coriace.

C. La réglementation

a. La législation des plantes médicinales en France

En France, la vente des plantes est autorisée selon la législation française : c'est-à-dire soit en vente libre, soit sous le monopole pharmaceutique.

Ces plantes sont classées en deux listes :

- La liste A des plantes médicinales utilisées traditionnellement (représente 454 plantes médicinales en 2020).
- La liste B des plantes médicinales utilisées traditionnellement en l'état ou sous forme de préparation dont les effets indésirables potentiels sont supérieurs aux bénéfices thérapeutiques attendus (représente 156 plantes médicinales en 2020).

Les plantes de la Liste B ont donc une balance bénéfice risque défavorable, elles ne sont donc pas exploitables en phytothérapie.

Depuis le 22 août 2008 et le décret n° 2008-841 [54], une liste de 148 plantes est sortie du monopole pharmaceutique. Les plantes du décret peuvent donc être vendues par des personnes autre que les pharmaciens.

Ces plantes concernées sont des plantes souvent utilisées dans les compléments alimentaires, aromatiques ou condimentaires.

b. Règles d'approvisionnement et de conservation des plantes médicinales

i. Approvisionnement en matières premières :

Il existe trois méthodes principales d'approvisionnement en plante médicinale :

- Par le grossiste répartiteur : le grossiste propose un choix de plante limité qui ne pourra être qu'une commande à titre exceptionnel en raison d'un prix d'achat élevé pour les officines.

De plus la faible diversité des lots de plantes proposés à l'achat par les grossistes répartiteurs restreint la possibilité d'achat de plante en vrac par cette filière.

- Par un laboratoire pharmaceutique agréé par l'ANSM : ce laboratoire sera gage de qualité, c'est le laboratoire lui-même qui s'assure de la qualité des produits avec

une traçabilité telle que le numéro de lot, la date limite d'utilisation pour les produits en vrac, le nom de la plante et de la partie utilisée...

- Par une structure non pharmaceutique : C'est au pharmacien d'officine de s'assurer de la qualité des plantes reçues, il doit par l'observation, par détermination chimique, et par ses connaissances, rendre compte de la conformité du lot reçu. Ce mode d'approvisionnement est minoritaire car il nécessite un contrôle sans faille de la part du pharmacien et donc un temps important.

ii. Conservation et stockage des plantes médicinales en vrac à l'officine :

Les principales conditions de stockage des plantes médicinales à l'officine sont :

- Un taux d'humidité qui doit être inférieur à 60%
- Une température constante qui doit être comprise entre 15 et 18°C
- Une conservation dans un contenant fermé hermétiquement, opaque et non réactif envers la plante

Concernant la durée de conservation des plantes, elle est d'environ deux ans pour les fleurs, feuilles et tiges herbacées, et d'environ quatre ans pour les racines, écorces et tiges qui sont des drogues végétales extraites de partie de la plante plus coriace.

c. Législation sur le mélange de tisanes pour préparations officinales

Le document publié le 1^{er} août 2013 (Annexe II) détaille le cadre réglementaire de la confection de tisane par le pharmacien d'officine.

Considérées comme des préparations magistrales, ces tisanes doivent répondre à un standard de qualité défini par cet article.

Dans ce texte, ces préparations réalisées par le pharmacien sont considérées comme des « Préparations officinales constituées de plusieurs drogues végétales et destinées à être employées sous forme de tisanes. »

Il est obligatoire de présenter ces mélanges de plantes en vrac.

Les drogues végétales utilisées doivent respecter :

- La monographie des « Plantes pour tisanes (1435) » de la pharmacopée européenne
- La monographie « Plante médicinale » de la pharmacopée française [55]
- Les monographies spécifiques de chaque drogue végétale utilisée par le document concernant les mélanges pour tisane [56]

Une préparation ne doit pas contenir plus de 10 drogues végétales différentes dont la répartition est la suivante :

- Pas plus de 5 drogues végétales dotées d'une substance active recherchée, chaque drogue ne doit pas représenter plus de 10% de la masse du mélange total de la préparation.
- Pas plus de 3 drogues végétales utilisées pour l'amélioration du goût en ne dépassant pas plus de 15% du mélange total (masse à masse) de la préparation pour ces trois drogues.
- Pas plus de 2 drogues végétales utilisées pour améliorer le visuel et la texture du mélange.

Chaque plante servant à la réalisation du mélange doit être contrôlée avec des méthodes macroscopiques (impureté, visuel...) et/ou microscopique par le pharmacien recevant la matière première.

L'achat des matières premières doit répondre aux normes de qualité et de sécurité nécessaire.

Chaque lot de fabrication doit être compris entre 100 grammes et 3 kilogrammes de tisanes. Pour la délivrance, le lot peut être fractionné mais la traçabilité devra permettre de retrouver les composants, les pesées et les lots des plantes utilisées.

Le numéro de lot offre une traçabilité importante au pharmacien d'officine concernant la délivrance du produit. Il permet de retrouver la date de fabrication de la tisane, de savoir avec quelle plante elle a été faite ainsi que les lots de matières premières utilisés. En cas de problème la chaîne de fabrication peut ainsi être très vite remontée.

Le mélange des drogues végétales doit se faire sur la similitude des propriétés médicamenteuses de ces dernières.

Le texte trie les plantes en plusieurs classes numérotées de 1 à 24. Chaque classe est construite sur la base de la similitude des propriétés pharmacologiques des plantes. Elle rassemble les plantes ayant les mêmes propriétés thérapeutiques.

Les associations de classe autorisées sont mentionnées dans le document qui va fixer les associations recevables. On ne peut donc pas légalement réaliser un mélange pour tisane avec des associations de classes de plantes non autorisées par la liste.

Les plantes de la liste ayant une activité sédative sont réunies sous les classes 1 et 18.

- Classe 1 :
 - ⇒ Aubépine (fleur, sommité fleurie),
 - ⇒ Coquelicot (pétale),
 - ⇒ Passiflore (partie aérienne)

- Classe 18 :
 - ⇒ Aspérule odorante (partie aérienne fleurie),
 - ⇒ Aubépine (fleur, sommité fleurie),
 - ⇒ Ballote noire (sommité fleurie),
 - ⇒ Coquelicot (pétale),
 - ⇒ Eschscholtzia (partie aérienne fleurie),
 - ⇒ Gattilier (fruit),
 - ⇒ Houblon (inflorescence femelle),
 - ⇒ Lavande (fleur),
 - ⇒ Mélilot (partie aérienne),
 - ⇒ Mélisse (feuille),
 - ⇒ Oranger amer (épicarpe et mésocarpe),
 - ⇒ Passiflore (partie aérienne),
 - ⇒ Tilleul (fleur),
 - ⇒ Valériane (racine),
 - ⇒ Verveine odorante (feuille)

i. Classe 1

L'aubépine monogyne, *Crataegus monogyna*, Rosacées

On utilise les sommités fleuries, séchées, récoltées en début de floraison ainsi que les baies rouges (drupes).



Figure 48 : Fleurs de l'aubépine monogyne



Figure 49 : Feuilles et fruits de l'aubépine monogyne

Composition principale	<ul style="list-style-type: none"> - Flavonoïdes (1 à 2%) (hyperoside, vitexine, isovitexine, orientine, isoorientine) - Oligomères procyanidiques (1 à 3%) - Amines biogènes (phényléthylamine et dérivés)
Propriétés	<ul style="list-style-type: none"> - Tropisme au niveau cardiaque et vasculaire : [57] <ul style="list-style-type: none"> • Anti-arythmique • Hypotensive • Tonique cardiaque • Augmente le débit sanguin dans les coronaires • Améliore la contraction du muscle cardiaque • Diminution des résistances vasculaires périphériques mais sans augmenter la pression artérielle ⇒ Effet inotrope positif - Réduit la mortalité des cellules cardiaques qui sont privées d'oxygène <ul style="list-style-type: none"> • Amélioration de la tolérance à l'exercice physique - Effet sédatif et antispasmodique : action qui diffère selon l'extraction <ul style="list-style-type: none"> • Extrait aqueux → effet sédatif lié aux oligomères procyanidiques • Teinture alcoolique → effet antispasmodique lié aux flavonoïdes - Hépatoprotectrice [58]
Indications	<p>Par voie orale :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Éréthisme cardiaque (tachycardie, palpitations). - Surmenage de l'hyperactif (avec sensation de cœur qui bat vite et fort) - Angoisses accompagnées de tachycardies - Hyper-émotivité - Troubles du sommeil

**Précautions
d'emploi**

- Eviter des doses trop élevées qui peuvent induire une hypotension et un ralentissement du rythme cardiaque
- Eviter chez la femme enceinte car risque de ralentissement du rythme cardiaque du fœtus
- Chez les personnes ayant des antécédents cardiaques.

Le coquelicot, *Papaver rhoeas*, Papavéracées

Le coquelicot est une plante originaire d'Eurasie. Elle pousse en Europe au bord des champs et des chemins.

La connaissance du coquelicot comme sédatif remonte à l'Égypte ancienne. Dans les tombeaux des pharaons, les pétales de coquelicots étaient répandus au sol afin de garantir un bon sommeil au défunt dans l'autre monde. [59]

Le coquelicot est une plante de la même famille que le pavot (Papavéracées) ; il renferme des alcaloïdes.

Plante ayant une tige velue, le coquelicot possède des feuilles uni ou bi-pennées également poilues.

Lorsque l'on coupe la tige, il s'écoule un latex blanc.

Les quatre pétales sont rouges et présentent une tache sombre à la base. Ils sont également très fragiles ce qui nécessite un séchage rapide après récolte soit à l'étuve, soit au soleil (méthode ancestrale).

Le fruit du coquelicot est une capsule sèche renfermant des milliers de graines disséminables par le vent. Ce mode de reproduction de la plante rend facilement possible la colonisation de grandes étendues.



Figure 50 : Fleurs et boutons floraux de coquelicot



Figure 51 : Fruits matures du coquelicot

Composition principale	<ul style="list-style-type: none"> - Mucilage - Antocyanoside : cyanidol (donnent la couleur rouge aux pétales) - Flavonoïdes - Alcaloïdes (0,07-0,012%): papavérine, rhœadine, rhoearubine, rhoeagénine. - Acide méconique - Tanin
Propriétés	<ul style="list-style-type: none"> - Narcotique - Sédatif léger - Antioxydant [60] - Antibactérien [60] - Spasme chez l'enfant nerveux - Palpitation - Antitussif sur les toux d'irritations
Indications	<ul style="list-style-type: none"> - Nervosité - Trouble du sommeil - Toux (grâce aux mucilages) ⁹
Précautions d'emploi	<ul style="list-style-type: none"> - Cas rare d'intoxication [61] - Sans accoutumance

La tisane de pétales de coquelicot serait une source d'antioxydant et un apport de minéraux intéressant pour le corps humain. [62]

Très utilisée pour ses vertus sédatives, la tisane de pétales de coquelicots se fait à partir de 5 grammes de pétales dans 250 mL d'eau. La durée de l'infusion doit être supérieure à 10 minutes. Elle est préparée avec des pétales de coquelicots frais ou séchés.

La passiflore officinale : *Passiflora incarnata*, Passifloracées

La passiflore est une plante originaire d'Amérique centrale et du Mexique. Elle est composée d'une tige ligneuse et creuse. C'est une plante grimpante pouvant atteindre plusieurs mètres de hauteur.

Ses fleurs à pétales violet renferment une couronne de filaments blanc et pourpres de grande taille.

Drogue utilisée : parties aériennes séchées

Elle est inscrite à la pharmacopée française sur la liste A (partie aérienne)

⁹ Le mucilage apporte une action de type « anti-inflammatoire et émolliente ». Le mucilage en absorbant l'eau forme un gel qui protège les muqueuses et diminue l'inflammation localement.



Figure 52 : Fleur de Passiflora incarnata



Figure 53 : Parties aériennes de passiflore séchées

<p>Composition principe</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Flavonoïdes (2,5%) sous forme d'hétérosides de flavones (chryisine, isovitexine, isoorientine, shaftoside, traces de vitexine et d'orientine) - Composés phénoliques et tanins (0,25%) : catéchol, tanin catéchiqes, acide galique, acide caféique - Alcaloïdes sous forme de β-carbolines de type harmane à très faible concentration (0,03%) hormol, harmine, harmadol - Huile essentielle en très faible quantité, composée de terpènes (limonène, cumène, zizaène)
<p>Propriétés</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Sédatif dose-dépendant - Anxiolytique <ul style="list-style-type: none"> • Effet agoniste du récepteur GABA_B • Pas d'activité sur les récepteurs aux benzodiazépines, dopaminergiques et histaminiques - Inductrice du sommeil - Cardiovasculaire : éréthisme cardiaque, hypertension artérielle labile, oppression thoracique - Antispasmodique de type musculotrope - Anti-inflammatoire
<p>Indications</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Troubles mineurs du sommeil avec excitation vespérale - Anxiété avec nervosité et agitation : hyper-émotivité, hyperactivité, douleurs d'origine psychique - Syndrome de manque : sevrage aux benzodiazépines, alcool et autres substances psycho-actives. - Digestif : crampes d'estomac, spasmes viscéraux (intestin, vessie, utérus) <p>Pour avoir des résultats pour toutes ces indications, il faut en général 300 à 400 mg d'extrait sec par jour.</p>
<p>Précautions d'emploi</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Déconseillé chez l'enfants < 12 ans - A dose importante : risque de céphalées

ii. Classe 18

Aspérule odorante, *Galium odoratum*, Rubiacées

Plante vivace à tige quadrangulaire, sa taille peut s'élever jusqu'à 25 cm de hauteur. Elle possède des verticilles formés de six à huit feuilles plus ou moins ovales donnant l'apparence d'une couronne.

Ses fleurs sont composées de quatre pétales de couleur blanche. Elles dégagent une odeur agréable et caractéristique une fois séchées.

En phytothérapie, les parties aériennes fleuries séchées sont utilisées pour des tisanes.



Figure 54 : Tapis d'aspérule odorante



Figure 55 : Fleurs d'aspérule odorante

Composition principale	<ul style="list-style-type: none"> - Coumarines : Mélilotoside - Iridoïdes : Aspéruloside - Huile essentielle : linalol, bornéol, anéthole - Flavonoïdes - Anthraquinone
Propriétés	<ul style="list-style-type: none"> - Antispasmodique grâce à l'iridoïde - Activité sédative (coumarine) - Anti-inflammatoire (coumarine et flavonoïdes) - Diurétique - Antioxydante [63]
Indications	<ul style="list-style-type: none"> - Troubles mineurs du sommeil - Sensations vertigineuses, insomnies - Nervosité, palpitation - Migraine
Précaution d'emploi	<ul style="list-style-type: none"> - Cette plante contient un anticoagulant naturel (la coumarine), elle est donc à proscrire lors des troubles de l'hémostase. - Femme enceinte et allaitante.

La ballote noire, *Ballota nigra* ou *Ballota foetida*, Lamiacées

Plante très commune en France et en Europe.

C'est une plante herbacée vivace, que l'on retrouve sur les bords des chemins, et qui mesure environ de 30 à 80 cm de hauteur.

Elle pousse sur des lieux ensoleillés et des sols calcaires.

Elle possède une odeur désagréable lors du froissage des feuilles, sa feuille dégage une forte odeur de moisi.

Elle possède une tige quadrangulaire typique des lamiacées et porte des fleurs de couleur pourpre.

Ses feuilles sont recouvertes de poils fins.

Drogue utilisée : sommités fleuries.



Figure 56 : Fleurs de ballote



Figure 57 : Parties aériennes de ballote noire séchées et concassées prêtes à être infuser

Composition principale	<ul style="list-style-type: none">- Flavonoïdes- Glycosides phénylpropanoïdes : verbascoside (=actéoside), forsythoside B...- Acides phénols : acide caféique, acide chlorogénique- Phénotypes différents suivant les régions du monde (oxyde de caryophyllène, germacrène, cadinol)
Propriétés	<ul style="list-style-type: none">- Expectorante- Antispasmodique- Sédatif- Hypotensive- Anti-athérosclérose- Anti-infectieuse

Indications	Par voie orale : <ul style="list-style-type: none"> - Nervosité - Troubles du sommeil - Traitement symptomatique de la toux quinteuse chez l'adulte et l'enfant - Rétablissement fonction digestive (antispasmodique, anti nauséuse)
Précautions d'emploi	<ul style="list-style-type: none"> - Nécessite un traitement de courte durée - Avis médical pour les enfants de 3 à 12 ans - Eviter d'utiliser la plante en usage continu car les lactones peuvent être allergisantes (alterner avec d'autres plantes)

L'eschsoltzia ou pavot de Californie, *Eschsoltzia californica*, Papavéracées

Plante annuelle vivace, de la famille des Papavéracées, elle est originaire d'Amérique du Nord près de la côte ouest en Californie. Cette plante s'acclimate très bien dans les zones tempérées telles que le Canada ou le sud de la France. Elle est caractérisée par une couleur orangée.

Introduite en France au XIX^{ème} siècle son nom vient d'Allemagne. En 1820, le botaniste Adelbert von Chamisso décide de lui attribuer le nom d'eschsoltzia en honneur de son ami médecin botaniste et naturaliste russe : J. Friedrich von Eschsoltz.

Pour les tisanes, ce sont les parties aériennes séchées de la plante qui sont utilisées.



Figure 58 : Champs d'eschsoltzia (Californie)



Figure 59 : Fleurs d'eschsoltzia

Composition principale	<ul style="list-style-type: none"> - Alcaloïdes isoquinoléiques : <ul style="list-style-type: none"> • Pavines : eschscholtzine, eschscholtzidine, californidine, bisnorargémonine • Protopines : allocryptopinen cryptopine • Aporphines : N-méthyl-laurotétanine, escholine, glaucine - Hétérosides cyanogénétiques : linamarine dans la racine - Flavonoïdes : glycosides de flavones, flavonol-3-O-glycosides - Phytostérols
Propriétés	<ul style="list-style-type: none"> - Action sédatrice et hypnotique [64] - Action anxiolytique : La protopine a une action sur les récepteurs gabaergiques en augmentant l'affinité avec le neurotransmetteur GABA [65] - Action antalgique : Le pavot de Californie module l'activité des enképhalines¹⁰ en modifiant leur niveau d'oxydation rendant les enképhalines plus efficaces pour stopper le message douloureux. - Action spasmolytique grâce à la protopine et la californidine sur les muscles lisses impliqués dans la digestion.
Indications	<ul style="list-style-type: none"> - Troubles du sommeil (difficultés d'endormissement, réveil nocturne, cauchemars de l'enfant). - Troubles anxieux. - Troubles digestifs. - Douleurs modérées (neuropathiques, migraines).
Précautions d'emploi	Les alcaloïdes de la plante ont une action inhibitrice des cytochromes CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, et une action inhibitrice réversible du CYP2D6. Il est donc nécessaire de prendre en compte ces inhibitions concernant des médicaments qui utilisent ces voies métaboliques.

En tisane, le temps optimal d'infusion de 5 gr de plante séchée par tasse est de 15 minutes dans une eau chaude.

Le gattilier ou poivre des moines, *Vitex agnus-castus*, Verbénacées

Originaire du nord du bassin méditerranéen (Grèce et Italie) le gattilier est un petit arbuste que l'on peut trouver également en Asie centrale.

C'est une plante qui aime la proximité de l'eau, c'est pourquoi elle se développe surtout le long des ruisseaux et fleuves.

Son nom « poivre des moines » remonte au moyen-âge ; dans le sud de l'Europe, les moines consommaient les baies de cette plante dans une mixture afin de calmer la libido. [66]

Son nom latin *agnus-castus* signifie « agneau chaste ».

¹⁰ Les enképhalines sont des neurotransmetteurs spécifiques libérés (par les neurones) lors de douleurs intenses. Les enképhalines ont pour but de stopper l'influx nerveux messager du signal nerveux responsable de la douleur.



Figure 60 : Fleurs de gattilier



Figure 61 : Fruits du gattilier

Ses fleurs sont de couleur bleuâtre, bilabiées et tubuleuses.

Les inflorescences forment des grappes florales qui fleurissent de juin à septembre.

Le fruit est une drupe globuleuse de couleur noir-rougeâtre à maturité, mais semblable à du poivre lors de la récolte vers l'automne.

Le gattilier devient rare en France, c'est pourquoi il est sur la liste des végétaux à protéger. Sa cueillette est déconseillée voire interdite dans certains territoires.

<p>Composition principale</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Flavonoïdes : orientine (lutéoline), vitexine, casticine - Iridoïdes : acuboside, agnuside, eurostoside - Diterpènes : <ul style="list-style-type: none"> ○ Diterpénols : clérodadiénols ○ Diterpénones : vitexilactone - Huile essentielle : 1,8-cinéol, bêta-fernésène - Tanins
<p>Propriétés</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Action dopaminergique - Inhibiteur de prolactine qui augmente la durée de vie de corps jaune et régule le cycle menstruel.¹¹ - Antibactérienne, antioxydante et antalgique (huiles essentielles) [67]
<p>Indications</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Troubles mineurs du syndrome prémenstruel. [68] - Infertilité dans le cas d'une insuffisance lutéale. [69] - Sevrage de lactation (anti-prolactine) - Ménopause (bouffées de chaleur) - Maladie de Parkinson (par son action dopaminergique).

¹¹ Mécanisme d'action du gattilier sur le cycle menstruel :

Les substances diterpéniques contenues dans le fruit et les feuilles de la plante agissent sur la glande hypophyse par stimulation des récepteurs dopaminergiques. Cette stimulation de l'axe hypophysaire induirait une diminution de l'hormone prolactine favorisant la durée de vie du corps lutéal.

Précautions d'emploi	<ul style="list-style-type: none"> - Contre-indiqué dans le cas d'une grossesse (modification du rythme menstruel) - Interaction théorique avec les traitements dopaminergiques.
-----------------------------	--

Bien que figurant dans la classe 18 des plantes contre l'insomnie, le gattilier n'est pas une plante directement liée à l'insomnie.

En revanche, par ses vertus sur le cycle menstruel, il est utilisé lors d'insomnie durant la période des menstruations chez certaines femmes.

En tisane, ce sont les fruits qui sont utilisés.

Son utilisation dans les troubles du sommeil relève plus d'un usage traditionnel que d'une véritable indication.

Le Houblon, *Humulus lupulus*, Cannabacées

Le houblon est une plante dioïque grimpante qui mesure la plupart du temps entre 3 et 6 mètres.

Originaire du nord de l'Europe, elle est très largement cultivée car elle entre dans la composition de la bière. En phytothérapie, ce sont ses parties aériennes femelles (cônes encore appelés strobiles) qui sont utilisées pour ses diverses propriétés, notamment ses propriétés sédatives.

Les inflorescences sont semblables à des cônes de couleur jaune, et sont disposées en grappes.

Elles sont récoltées à maturité entre septembre et octobre dans l'hémisphère nord.



Figure 62 : Houblon



Figure 63 : Inflorescence de houblon femelle (cônes)

<p>Composition principale</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Flavonoïdes : <ul style="list-style-type: none"> • Rutoside, quercitroside, astragaloside • Le xanthohumol, l'isoxanthohumol • Flavanones : 8-prénylnaringénine - Polysaccharide : sous forme d'un hétéropolysaccharide - Substances amères (20-30 %) : dérivés prénylés du phloroglucinol (acylphloroglucides) <ul style="list-style-type: none"> • Alpha oléorésine qui est composé d'humulone • Beta oléorésine qui se compose de lupulone <p>Ce sont ces deux composés qui sont responsables de l'amertume caractéristique du houblon.</p> - Huile essentielle (0,3-1%) : carbures monoterpéniques acycliques (béta-myrcène), monocyclique (limonène, phellandrène) <p>Composés oxygénés : alcool monoterpéniques (linalol, nérol, geraniol)</p>
<p>Propriétés</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Propriétés sédatives grâce à l'action synergique de son huile essentielle : le 2-méthyl-but-3-ène-2-ol et du méthylbuténol. (Études en laboratoire sur rats et souris) [70] [71] - Action antibactérienne grâce à l'humulone et la lupulone agissant sur la couche hydrolipidique des bactéries gram + et gram -. Action sur les biofilms de staphylocoques [72] - Propriété hormonale de type œstrogénique et anti-androgénique due à la 8-prénylnaringénine (études portant en laboratoire sur des cellules d'endomètre humain)[73] <p>Effet sur la ménopause chez la femme : réduit les bouffées de chaleur, la sécheresse vaginale, les troubles de l'humeur [74]</p>
<p>Indications</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Insomnies - Tension nerveuse (hyperexcitabilité, état de stress) - Trouble ménopausique : <ul style="list-style-type: none"> • Carence en œstrogène chez la femme ménopausée • Prévention de l'ostéoporose -
<p>Précaution d'emploi</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Phytoœstrogène : déconseillé en cas d'antécédant de cancers hormono-dépendants - Déconseillé chez l'enfant de moins de 12 ans

En tisane, utilisé pur, le houblon s'utilise à une proportion de 10 grammes de cônes séchés pour un demi-litre d'eau. La posologie est d'une tasse 3 fois par jour.

Lavande officinale, *Lavendula officinalis*, lamiacées

La lavande officinale est une plante buissonnante de 20 à 60 cm de hauteur. Sa hampe florale est unique et comporte un seul épi de fleur. D'une couleur bleue caractéristique, elle renferme des essences qui lui donnent une odeur forte et agréable. Une fois séchée elle reste odorante très longtemps.

Elle est utilisée depuis l'antiquité dans les bains romains sous forme de plante fraîche pour ses vertus apaisantes.

Elle serait originaire de Perse. On retrouve des traces de son utilisation dès le 1^{er} siècle de notre ère dans les écrits de Pline l'ancien et Dioscoride.

En Europe sa culture se fait sur des terres chaudes et rocailleuse comme le sud de la France.



Figure 64 : Culture de lavande officinale dans le Sud de la France



Figure 65 : Fleurs de lavande officinale

Composition principale	<ul style="list-style-type: none">- Essence de lavande : (Acétate de linalyle (30-40 %), Linalol (30-40%) [75], terpinène 1-ol-4 (4,5%), α-terpinéol, bornéol, géraniol, lavandulol)- Coumarines : ombelliférone, herniarine- Acides phénoliques : acide férulique, acide caféique- Tanins (5-10%)
Propriétés	<ul style="list-style-type: none">- Anti-inflammatoire- Antiseptique, antifongique, antivirale- Calmante du système nerveux (coumarine)- Améliore les dépressions de l'adulte [76]- Antispasmodique
Indications	<ul style="list-style-type: none">- Dermatose infectieuse, allergique (<i>acné, eczéma</i>) et cicatricielle : à mettre fraîche dans l'eau du bain- Angoisses, insomnie, nervosité- Antiparasitaire et insectifuge.
Précaution d'emploi	<ul style="list-style-type: none">- Femme enceinte et allaitante (présence de cétone)

Mélilot ou luzerne royale, *Melilotus officinalis*, Fabacées

Plante originaire d'Asie et d'Europe, elle est répandue en Afrique ou encore en Australie. C'est une plante bisannuelle vivant sur des sols calcaires secs et pauvres. Ses racines sont fibreuses.

Le mélilot possède des feuilles trifoliées à bord dentelé.

Sa tige est ample, cannelée et peut mesurer jusqu'à 1 mètre de hauteur.

Ses fleurs sont jaunes, allongées et disposées en grappes. Ces grappes peuvent être composées de 30 à 80 fleurs.

En phytothérapie, les parties aériennes séchées sont utilisées pour la préparation de tisane.



Figure 66 : Fleurs de Mélilot

Composition principale	<ul style="list-style-type: none">- Coumariniques :<ul style="list-style-type: none">o Méliotine : hydrolysable en coumarineo Méliotoside : libère facilement du glucose et de l'acide coumarique transformé par lactonisation en coumarine- Flavonoïdes : robinine, dérivés du kaempférol- Acide phénols : acide salicylique, acides caféiques- Saponines : méliotigénines (acide oléanique)- Saponines stéroïdiennes : dérivés de la diosgénine
Propriétés	<ul style="list-style-type: none">- Propriétés circulatoires- Anti-inflammatoire- Anticoagulant- Sédatif léger- Spasmolytique- Analgésique- Stimulatrice de revascularisation
Indications	<ul style="list-style-type: none">- Trouble du sommeil chez l'enfant (léger)

	<ul style="list-style-type: none"> - Trouble circulatoire <ul style="list-style-type: none"> ○ Sensation de jambes lourdes ○ Hémorroïdes ○ Lymphœdème des membres inférieurs et supérieurs ○ Varices ○ Couperose ○ Hématomes
Précautions d'emploi	- Le mélilot est un fluidifiant du sang, il doit être utilisé avec précautions chez les personnes sous traitement anticoagulants.

La mélisse officinale, *Melissa officinalis*, Lamiacées

Originaire de la Méditerranée et plus précisément des terres proches de la Turquie actuelle, la mélisse est introduite en France dès l'Antiquité.

Les romains l'utilisent déjà pour ses vertus calmantes et digestives.

Quelque peu délaissée, la mélisse trouve un nouvel essor vers le XVII^{ème} siècle grâce à une invention : l'eau de mélisse.

C'est dans le couvent des Carmes fondé à Paris en 1611, sous la gouvernance de Marie de Médicis, que l'eau de mélisse est créée à base d'un mélange de plantes. Mise dans une fiole pour être conservée, elle est à portée de main et s'immisce dans le quotidien de l'époque.

La mélisse devient alors une plante incontournable.

La mélisse est une plante herbacée vivace robuste, souvent disposée en massif, elle mesure de 40 à 80 cm de hauteur, sa tige est quadrangulaire (lamiacées) et ses feuilles sont opposées, ovoïdes, crénelées et de couleur verte.

Lorsqu'elles sont froissées, elles dégagent une fine odeur citronnée caractéristique de la plante.



Figure 67 : Feuilles de mélisse officinale (France)

Composition principale	<ul style="list-style-type: none"> - Huile essentielle (0,05% à 0,3%) <ul style="list-style-type: none"> ○ Terpènes : Béta-caryophyllène, époxyde de caryophyllène ○ Terpénol : Linalol, géraniol, nérol ○ Terpénals : géraniol, néral - Acides phénols : acide rosmarinique (4%), acide caféique - Flavonoïdes : Hétéroside de lutéol - Mucilage
Propriétés	<ul style="list-style-type: none"> - Action anxiolytique, antidépressive [77] - Action sédative et calmante - Hypolipémiant [78] - Calmante cardiaque - Protectrice du système intestinal - Antispasmodique
Indications	<ul style="list-style-type: none"> - Troubles du sommeil mineurs - Troubles du sommeil lors de la ménopause [79] - Irritabilité, anxiété [77] - Palpitations cardiaques bénignes (extrait aqueux de mélisse) [80] - Problèmes gastro-intestinaux (crampes d'estomac, colites, spasmes intestinaux, douleurs abdominales de l'enfant).

En tisane, il est recommandé de consommer 1,5 à 4,5 grammes de feuilles de mélisse par infusion deux à trois fois par jour. [81]

L'orange amère ou bigaradier, *Citrus aurantium*, Rutacées

Arbuste du Sud-Est asiatique, il est introduit en Europe et plus précisément en Espagne lors de la conquête arabe.

Ce sont les croisés qui l'introduisent en France entre le XI et le XIV^{ème} siècle.

D'abord plante médicinale, l'oranger est cultivé dans la région niçoise dans le Sud-Est de la France.

Au fur et à mesure des siècles, il est délaissé et devient principalement un arbre d'ornement avant de bénéficier d'un retour sur le devant de la scène grâce au développement de l'aromathérapie et de la phytothérapie.

Arbuste pouvant mesurer jusqu'à 5 mètres de hauteur dans les régions climatiques propices, son tronc est épineux.

Ses feuilles sont lancéolées et d'un vert brillant, ses fleurs dégagent une forte odeur.

Ses fruits sont plus petits que ceux de l'oranger commun, ils sont très amers et acides, ce qui empêche leur consommation.



Figure 68 : Planche botanique oranger amer ou bigaradier - XIX^{ème} siècle



Figure 69 : Fleurs d'oranger amer

<p>Composition Principale</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Flavonoïdes : tangéretine, nobilétine, naringine et naringénine, heptaméthoxyflavone - Alcaloïdes : synéphrine et octopamine dans l'écorce de la plante - Furanocoumarines - Essence : [82] <ul style="list-style-type: none"> o Péricarpe : limonène (85-90 %), béta-myrcène, décanal, citrals, esters. o Fleurs : linalol 30-45 %, nérolidol, farnésol, acétate de linalyle 2-15 %, limonène, béta-pinène o Feuilles : Ester (acétate de linalyle), linalol
<p>Propriétés</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Calmante du système nerveux central et anxiolytique [83] - Trouble du sommeil - Régulateur cardiaque
<p>Indications</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Trouble mineur du sommeil (surtout lors des difficultés d'endormissements) - Anxiété - Palpitations cardiaques - Antispasmodique
<p>Précaution d'emploi</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Enfant, femme enceinte et allaitante.

En tisanes, seules les fleurs et les feuilles sont utilisées pour lutter contre l'insomnie à raison de 20 grammes par litre d'eau. Il est conseillé de ne pas dépasser 250 à 500 ml par jour.

Le tilleul, *Tilia cordata*, Malvacées

Grand arbre originaire d'Europe du Sud et d'Europe centrale, il peut mesurer une trentaine de mètres et a une longévité d'environ 100-150 ans.

C'est un arbre à feuilles caduques. Il possède de grandes feuilles cordiformes dont les nervures centrales de la face inférieure sont pourvues de fins poils roux.

Ses fleurs sont jaunes et parfumées.

Son fruit est une capsule arrondie contenant une seule graine.

En phytothérapie, les inflorescences sont utilisées principalement comme sédatif alors que l'écorce de l'arbre (appelé « aubier de tilleul ») est utilisée pour ses propriétés « dépuratives » sur le foie et les reins.



Figure 70 : Feuille de tilleul



Figure 71 : Inflorescence de tilleul

Composition principale	<ul style="list-style-type: none">- Flavonoïdes (1%) :<ul style="list-style-type: none">• Hétérosides du quercétol (hypéroside, rutoside, quercitroside)• Hétérosides du kaempférol (astragaloside et son ester, tiliroside)- Mucilages (10%) : arabinogalactane (avec prédominance de D-galactose, L-arabinose)- Tanins (2%)- Essence (0,02% à 0,1%) : monoterpène et sesquiterpènes oxygénés (linalol, géraniol, 1,8-cinéole, carvone, camphre, thymol), phénols, alcanes- Leucoanthocyanidines- Acides phénols : acide caféique
Propriétés	<ul style="list-style-type: none">- Propriétés sédatives (liées à l'activité des flavonoïdes : hétérosides).- Anti-inflammatoire grâce à ses composés phénoliques [84]- Apaisant cutané (irritation cutanée, gerçures, crevasses).
Indications	<ul style="list-style-type: none">- Troubles du sommeil : difficulté d'endormissement, difficulté à dormir toute une nuit sans réveil.- Irritation cutanée : inflorescence à mettre directement dans l'eau du bain.
Précaution d'emploi	<ul style="list-style-type: none">- Par principe de précaution, le tilleul n'est pas recommandé pour les femmes enceintes et allaitantes.

En tisane, il est recommandé d'infuser une cuillère à soupe par tasse pendant 10 minutes environ.

La Valériane, *Valeriana officinalis*, Valérianacées

Originnaire de l'Asie et de l'Europe, et introduite dans le bassin nord-américain, la valériane est une plante herbacée vivace qui aime les sols argilo-siliceux et ombragés. Sa partie souterraine est composée d'un rhizome principal et de plusieurs racines adventives disposées en faisceau. Elle peut mesurer de 1 à 1,5 mètre de hauteur.

Sa tige est creuse rigide et striée, elle porte des feuilles opposées pennées en segment étroit. Ses fleurs sont blanches et nombreuses donnant naissance à un fruit de type akène.



Figure 72 : Inflorescence de valériane officinale



Figure 73 : Racines de valériane officinale

<p>Composition principale</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Flavonoïdes : <ul style="list-style-type: none"> ⇒ Flavone : isovitexine ⇒ Flavanones : hespéridine, linarine - Acides sesquiterpéniques (acide valérénique et hydroxy-valérénique) - Irridoïdes : (valépotriates (0,5-2%) qui se métabolisent en baldrinals = effet pro-drogue) - Essence (0,3-0,7%) composition très variable, acétate de bornyle - Acides aminés : glutamine, arginine - Acide gama-aminobutyrique (GABA), glutamine et arginine à concentration élevée - Alcaloïdes pyridiniques (0,005-0,01%) valérianine, actidine
<p>Propriétés</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Effet sédatif - Inductrice du sommeil <ul style="list-style-type: none"> ➢ Ligand des récepteurs GABA (acide valérénique) → Inhibe GABA transaminase - Anxiolytique <ul style="list-style-type: none"> ➢ Fixation aux récepteurs des benzodiazépines <p>⇒ Anxiolytique et légèrement antidépressive à faible dose (100mg d'extraits secs)</p>

	⇒ Sédatif et somnifère à forte dose (400mg d'extraits secs)
Indications	<ul style="list-style-type: none"> - Nervosité - Troubles mineurs du sommeil - Insomnies d'endormissement - Stress prolongé avec légère dépression - Hypochondriaque émotif chez l'adulte et l'enfant
Précautions d'emploi	<ul style="list-style-type: none"> - Déconseillé aux < 12ans - Contre-indiqué chez la femme enceinte - Le surdosage peut entraîner une asthénie, une hypotension, des douleurs abdominales

On utilise la racine séchée et concassée dans les tisanes. La posologie est de 3 grammes de racines dans 200 mL d'eau chaude. Il est nécessaire de faire une décoction de 10-15 minutes car la racine est une partie coriace de la plante.

La verveine odorante, *Aloysia triphylla*, Verbénacées

La verveine odorante ou verveine citronnelle est une plante originaire d'Amérique du Sud, elle a été introduite en Europe occidentale vers le XVIII^{ème} siècle.

C'est un petit arbre pouvant mesurer de 50 cm (dans nos régions françaises) à plus de 2 m dans son milieu naturel.

Sa tige est ligneuse et ramifiée. Ses feuilles lancéolées sont de couleur vert clair. Elles sont groupées par trois autour de la tige. La plante dégage une fine odeur citronnée.

Elle ne donne généralement pas de graines sous nos latitudes.

Ce sont ses feuilles une fois séchées qui sont utilisées dans les tisanes. Elles ont la particularité de s'enrouler sur elles-mêmes lors de la dessiccation et de conserver un léger parfum citronné durant deux années.

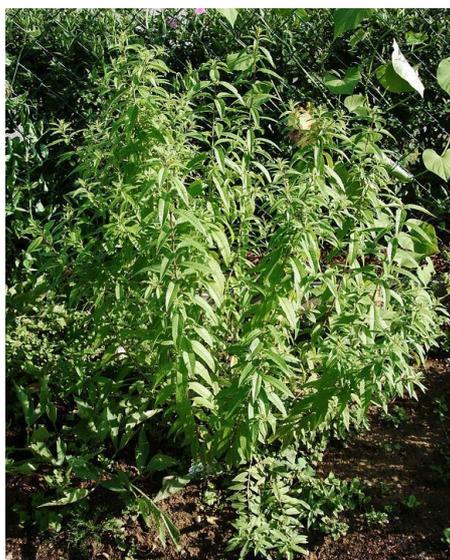


Figure 74 : Arbuste verveine odorante en pleine terre. France



Figure 75 : Feuilles de verveine odorante

Composition principale	<ul style="list-style-type: none"> - Essence (0,08%-0,20%) : responsable de l'odeur citronnée ; citrals A et B (géralial, néral), citronnellal, photocitral. - Flavonoïdes : lutéoline 7-diglucuronide - Iridoïdes : verbénaline - Mucilage
Propriétés	<ul style="list-style-type: none"> - Anxiolytique [85] - Sédatif - Action antispasmodique - Favorise l'appétit (Iridoïdes) - Anti-biofilm bactérien [86]
Indications	<ul style="list-style-type: none"> - Troubles mineurs du sommeil - Anxiété d'endormissement - Troubles digestifs de type spasmes

En tisane, il est nécessaire de mettre 5 grammes de feuilles de verveine dans une tasse d'eau chaude et laisser infuser 5-10 minutes.

Les plantes sont aujourd'hui un atout majeur de la prise en charge de l'insomnie par le patient au comptoir de pharmacie.

Dans l'arbre décisionnel de la Haute Autorité de Santé (figure 43), la phytothérapie est le premier conseil lors des insomnies dites « d'hyperéveil » causées par le stress, le surmenage. Les insomnies d'hyperéveil sont fréquentes dans la population générale. Le pharmacien d'officine est donc souvent sollicité pour répondre à cette demande de traitement. Dans ce cas, les plantes sont une réponse simple, peu coûteuse et rapide à apporter aux patients.

En fonction des types d'insomnie, le pharmacien peut donc orienter son choix de plantes nécessaires à la confection du remède. Par exemple, une personne venant pour des insomnies dues au stress avec palpitation cardiaque, il est impératif de l'orienter vers une tisane à base d'aubépine.

Bien qu'offrant un cadre à la préparation de tisanes par le pharmacien d'officine, le texte (Annexe II) ne laisse pas la place à une création de tisane personnalisée en petite quantité. Pour rappel il est nécessaire de réaliser un lot de 100 grammes minimum lors de la confection. En raison de la diversité des facteurs influençant l'insomnie et de l'histoire du patient, la tisane est une préparation qui doit être personnalisée, dans le choix des plantes.

Chaque plante doit être utilisée dans des proportions variables en relation avec les causes de l'insomnie.

L'approvisionnement de l'officine est rendu possible grâce à l'augmentation du nombre de revendeurs de plantes en vrac dans les circuits pharmaceutiques.

Confidentiel il y a encore peu de temps, de plus en plus de pharmacies franchissent le pas de proposer une gamme importante de plantes en vrac.

Au regard de la demande croissante des patients pour des moyens de traitement plus en phase avec la nature, et plus particulièrement les drogues végétales, le pharmacien d'officine n'a d'autre choix que de se former à la connaissance et à la préparation de ces plantes.

Conclusion

En passant en revue les grandes familles de molécules chimiques utilisées au fil du temps pour traiter l'insomnie, nous avons vu qu'il existe significativement trois périodes.

La première période où le chimique s'installe peu à peu dans la stratégie thérapeutique venant remplacer les plantes médicinales ancestrales (avant 1950).

C'est le temps des bromures et des barbituriques qui seront vite remplacés en raison d'une balance bénéfice/risque trop défavorable dans le cadre du traitement de l'insomnie.

Une deuxième période pendant laquelle les molécules chimiques sont en pleine expansion et monopolisent la stratégie thérapeutique avec des découvertes majeures : antihistaminiques, benzodiazépines, Z-drugs.

C'est aussi l'époque où apparaissent les premiers écrits sur les effets indésirables de certaines molécules chimiques comme l'accoutumance des benzodiazépines ou encore la dépendance vis-à-vis de certains traitements (zopiclone).

Sans pour autant remettre en cause la prescription et l'utilisation massive de l'époque, certains médecins prennent des précautions quant à l'utilisation de ces molécules hypnotiques (accoutumance et dépendance)

Et enfin, une dernière période, à partir des années 2000, pendant laquelle le traitement de l'insomnie évolue afin de prendre en considération toutes les thérapeutiques alternatives pour traiter l'insomnie (thérapie comportementale, phytothérapie).

La prescription des hypnotiques n'est plus systématique et est mieux encadrée ; par exemple, les renouvellements d'ordonnance tel le zolpidem ne sont plus autorisés.

Cependant les molécules anciennes telles les benzodiazépines sont encore très prescrites et utilisées aujourd'hui.

Plus que jamais le pharmacien d'officine doit être le garant d'une bonne utilisation de ces dernières, en vérifiant et informant le patient des problématiques inhérentes à ces traitements.

En 2017 l'herboristerie sous ses différentes formes représentait 12 millions d'euros annuel pour les pharmacies et 900 000 euros dans les parapharmacies. [87]

C'est un domaine qui est en croissance chaque année et qui attire de plus en plus d'intéressés (laboratoires pharmaceutiques, pharmaciens, patients).

Là où le somnifère crée une dépendance, par la répétition des doses, la plante peut soulager le patient efficacement et ne déclenche aucune accoutumance ni dépendance.

La forme tisane permet d'apporter une réponse simple et rapide aux problèmes de sommeil.

Seules ou en association (mélange), les drogues végétales retrouvent une place légitime dans la prise en charge de l'insomnie au XXIème siècle.

Par la simplicité d'utilisation, une efficacité prouvée et des effets secondaires limités, les drogues végétales deviennent de nouveau un traitement à part entière des troubles du sommeil.

Dans ce domaine les plantes en vrac sont souvent attractives mais aussi méconnues par les patients. Cette méconnaissance entraîne une méfiance, envers ces plantes, que le pharmacien d'officine se doit de lever en sécurisant, par le conseil et l'explication, l'emploi de ces drogues végétales.

Le pharmacien d'officine doit connaître les différentes plantes sédatives et les utilisations optimales de chacune afin de créer le mélange le plus adapté à la situation clinique du patient souffrant de troubles du sommeil.

Annexes

- A. Annexe I : Plante entrant dans la composition de l'Epanal® ne figurant pas dans le document «Mélange pour tisanes pour préparations officinales » ANSM

➤ Le saule blanc, *Salix alba*, Salicacées

Le saule blanc est une plante commune en Europe et en Asie (dans l'hémisphère nord) , poussant dans un milieu humide près des cours d'eau (*salix* vient du celte *sal* qui signifie « proche de » et de *lis* voulant dire « eau »)

Sa taille peut dépasser 25 mètres de hauteur.

Ses rameaux sont flexibles et recouverts de poils lorsqu'ils sont jeunes.

Drogue utilisée : Ecorce des tiges (devant contenir au minimum 1,5% de dérivées salicylés).



Figure 76 : Chatons de saule blanc



Figure 77 : Rameau de saule blanc, rameau d'un an

On récolte l'écorce sur des branches d'environ 3 ans au mois de mars.

L'écorce de saule est à l'origine de la découverte de l'aspirine (acide acétylsalicylique).

L'écorce de saule contient naturellement des hétérosides phénoliques (salicoside et salicortine).

Les salicosides et la salicortine sont métabolisées lors du passage dans l'intestin en saligénine par le microbiote intestinal. Cette saligénine, après absorption par le système digestif, est oxydée pour être métabolisée à son tour en acide salicylique.

➤ La Marjolaine, *Origanum majorana*, Lamiacées

Plante herbacée d'environ 60 cm de hauteur.

Originaires de la région méditerranéenne et d'Europe du Sud, elle est de la même famille que l'origan, plante condimentaire.

Elle présente des tiges quadrangulaires, qui portent des feuilles odorantes au froissage. Les fleurs sont blanches, bleuâtres ou rosées.

Drogues utilisées : sommité fleurie (feuilles et fleurs).



Figure 79 : Fleurs de Marjolaine



Figure 80 : Feuilles de Marjolaine

<p>Composition</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Phénols simples : arbutoside - Acide phénol : acide caféique, acide rosmarinique - Flavones - Triterpènes : acide ursolique, acide oléanolique - Huile essentielle (0,5-3%) : <ul style="list-style-type: none"> ⇒ Alcools monoterpéniques : alpha-terpinéol, linalol ⇒ Hydrocarbures monoterpéniques : sabinène ⇒ Sesquiterpènes : Béta-caryophyllène
<p>Propriétés</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Antibactérienne, fongicide - Hypotensive - Sédatrice, calmante - Trouble de la digestion gastrique

<p>Indications</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Dystonies nerveuses, - Agitation, hypertension d'origine nerveuse, tachycardie, anxiété, stress - Asthme nerveux - Spasmes nerveux avec difficulté respiratoire, oppression, attaque de panique - Rhumatismes, névralgies, sciatiques, lumbago - Crampes et contractures musculaires
<p>Précautions d'emploi</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Contre-indication : femmes enceintes, allaitantes et enfants

B. Annexe II : document ANSM « Mélange pour tisanes pour préparations officinales » 01/08/2013



NOTE RELATIVE A LA MONOGRAPHIE

Cette monographie permet la préparation de mélanges de plantes pour tisanes en tant que préparations officinales. Une préparation officinale selon le Code de Santé Publique est définie comme suit : « tout médicament préparé en pharmacie inscrit à la Pharmacopée ou au Formulaire National et destiné à être dispensé directement aux patients approvisionnés par cette pharmacie » ; Cette préparation sera inscrite au Formulaire National et la réglementation relative au Formulaire National de la Pharmacopée française s'appliquera à cette préparation. Le Formulaire National est un recueil de standardisation des formules de préparations pharmaceutiques effectuées sous la responsabilité d'un pharmacien officinal ou hospitalier. Il fournit également les méthodes de contrôle à appliquer à chaque formule réalisée pour en assurer la qualité. Chaque plante citée dans cette monographie est inscrite à la Pharmacopée et possède une monographie qui en assure la qualité pharmaceutique par des contrôles d'identification, des essais et le cas échéant des dosages des constituants à effet thérapeutique et à défaut des traceurs. Il est rappelé que les Bonnes Pratiques de Préparations (BPP) s'appliquent à l'ensemble des préparations, notamment magistrales, officinales et hospitalières réalisées en petite série dans des établissements disposant d'une pharmacie à usage intérieur, ou dans des officines de pharmacie. Les préparations du Formulaire National doivent être réalisées en conformité avec ces bonnes pratiques.

MÉLANGES POUR TISANES POUR PRÉPARATIONS OFFICINALES

DÉFINITION

Préparations officinales constituées de plusieurs drogues végétales et destinées à être employées sous forme de tisanes (voir monographie *Tisanes* de la Pharmacopée française).

Les mélanges pour tisanes sont exclusivement présentés en vrac.

Les drogues végétales utilisées satisfont aux monographies *Plantes pour tisanes* (1435), *Plantes médicinales* (Pharmacopée française) et aux monographies spécifiques de chaque drogue végétale utilisée dans le mélange pour tisanes.

PRODUCTION

Les mélanges de plantes pour tisanes ne dépassent pas 10 drogues végétales, dont :

- pas plus de 5 drogues végétales considérées comme substances actives, chacune devant au minimum représenter 10% (m/m) du mélange total (Annexe I),
- pas plus de 3 drogues végétales pour l'amélioration de la saveur avec au total un maximum de 15% (m/m) du mélange total (Annexe II),
- pas plus de 2 drogues végétales pour l'amélioration de l'aspect avec au total un maximum de 10% (m/m) du mélange total (Annexe III).

Les drogues végétales utilisées comme substances actives ne peuvent être associées entre elles que si elles ont des propriétés médicamenteuses identiques ou complémentaires (classées de 1 à 24 selon leur domaine d'activité traditionnelle dans l'Annexe I) et si les modes de préparation des tisanes avec la drogue seule sont identiques (macération, infusion, décoction).

Les prescriptions générales et les monographies générales de la Pharmacopée européenne ainsi que le préambule de la Pharmacopée française s'appliquent.

Pharmacopée française août 2013

Pour une bonne homogénéité du mélange, il convient d'éviter l'association de drogues végétales dont le degré de fragmentation est trop différent.

La taille de chaque lot de fabrication doit être comprise entre 100 g et 3 kg. En vue de la délivrance, ce lot peut être divisé.

IDENTIFICATION

L'identité de chaque drogue végétale présente dans les mélanges pour tisanes est vérifiée par l'examen botanique macroscopique et/ou microscopique.

ESSAI

La proportion des drogues végétales présentes dans les mélanges pour tisanes est vérifiée par des méthodes appropriées.

CONSERVATION

Dans un endroit sec et à l'abri de la lumière.

La durée de conservation du mélange est celle de la drogue qui a la durée de conservation la plus courte.

ANNEXE I

Liste des plantes médicinales utilisées traditionnellement dans les mélanges pour tisanes pour préparations officinales¹

1 – **Aubépine** (fleur, sommité fleurie), **Coquelicot** (pétale), **Passiflore** (partie aérienne)

2 – **Mélilot** (partie aérienne), **Myrtille** (fruit), **Ratanhia** (racine), **Viburnum** (écorce de tige), **Vigne rouge** (feuille)

3 – **Aigremoine** (sommité fleurie), **Alchémille** (partie aérienne), **Bistorte** (partie souterraine), **Bourse à Pasteur** (partie aérienne fleurie), **Hamamélis** (feuille), **Houx (Petit)** (partie souterraine), **Mélilot** (partie aérienne), **Myrtille** (fruit), **Noisetier** (feuille), **Ratanhia** (racine), **Ronce** (feuille), **Salicaire** (sommité fleurie), **Viburnum** (écorce de tige), **Vigne rouge** (feuille)

4 – **Bardane (Grande)** (racine), **Ortie** (feuille), **Pensée sauvage** (partie aérienne fleurie)

5 – **Achillée millefeuille** (sommité fleurie), **Aneth** (fruit), **Angélique** (partie souterraine), **Anis** (fruit), **Aspérule odorante** (partie aérienne), **Badianier de Chine** (fruit), **Basilic** (feuille), **Calament** (sommité fleurie), **Camomille romaine** (fleur), **Cannelier de Ceylan** (écorce de tige), **Carvi** (fruit), **Coriandre** (fruit), **Fenouil doux** (fruit), **Giroflier** (bouton floral), **Matricaire** (fleur de), **Mélilot** (partie aérienne), **Mélisse** (feuille), **Menthe poivrée** (feuille), **Origan** (feuille), **Réglisse** (racine), **Romarin** (feuille), **Sarriette des montagnes** (sommité fleurie), **Serpolet** (partie aérienne fleurie), **Thym** (feuille, fleur), **Verveine odorante** (feuille)

¹ Les plantes médicinales doivent être conformes aux critères d'acceptation de la Pharmacopée

Les prescriptions générales et les monographies générales de la Pharmacopée européenne ainsi que le préambule de la Pharmacopée française s'appliquent.

6 – Achillée millefeuille (sommité fleurie), **Aneth** (fruit), **Angélique** (partie souterraine), **Anis** (fruit), **Aspérule odorante** (partie aérienne), **Badianier de Chine** (fruit), **Basilic** (feuille), **Bouillon blanc** (fleur), **Calament** (sommité fleurie), **Camomille romaine** (fleur), **Carvi** (fruit), **Coriandre** (fruit), **Fenouil doux** (fruit), **Guimauve** (feuille, fleur), **Mauve** (feuille, fleur), **Mélilot** (partie aérienne), **Mélisse** (feuille), **Menthe poivrée** (feuille), **Myrtille** (fruit), **Pensée sauvage** (partie aérienne fleurie), **Psyllium** (graine)

7 – Artichaut (feuille), **Aunée** (partie souterraine), **Bardane (Grande)** (racine), **Boldo** (feuille), **Bouleau** (feuille), **Bugrane** (racine), **Cassissier** (feuille), **Chiendent** (rhizome), **Frêne** (feuille), **Fumeterre** (partie aérienne), **Genêt à balai** (fleur), **Griottier** (pédoncule de fruit), **Kinkéliba** (feuille), **Lamier blanc** (corolle mondée), **Maïs** (style), **Menthe poivrée** (feuille), **Olivier** (feuille), **Orthosiphon** (feuille, tige feuillée), **Piloselle** (plante entière), **Pissenlit** (racine), **Prêle** (partie aérienne stérile), **Reine des prés** (fleur, sommité fleurie), **Romarin** (feuille), **Solidage** (sommité fleurie), **Sureau** (fleur), **Tilleul** (écorce)

8 – Aigremoine (sommité fleurie), **Alchémille** (partie aérienne), **Bistorte** (partie souterraine), **Fraisier** (rhizome), **Géranium herbe à Robert** (partie aérienne fleurie), **Myrtille** (fruit), **Noisetier** (feuille), **Noyer** (feuille), **Paullinia** (graine, guarana), **Tormentille** (rhizome), **Ronce** (feuille), **Rosier** (bouton floral, pétale), **Salicaire** (sommité fleurie), **Théier** (feuille)

9 – Armoise (feuille, sommité fleurie), **Camomille (Grande)** (partie aérienne), **Gattilier** (fruit)

10 – Aneth (fruit), **Artichaut** (feuille), **Boldo** (feuille), **Curcuma** (rhizome), **Fumeterre** (partie aérienne), **Kinkéliba** (feuille), **Pissenlit** (racine, partie aérienne), **Romarin** (feuille), **Temoe-lawacq** (rhizome), **Tilleul** (écorce)

11 – Chardon-Marie (fruit), **Curcuma** (rhizome), **Menthe poivrée** (feuille), **Temoe-lawacq** (rhizome)

12 – Quinquina (écorce), **Reine des prés** (fleur, sommité fleurie), **Saule** (écorce)

13 – Absinthe (feuille, sommité fleurie), **Armoise** (feuille, sommité fleurie), **Centaurée (Petite)** (sommité fleurie), **Curcuma** (rhizome), **Genévrier** (cône mûr), **Gentiane** (racine), **Houblon** (inflorescence femelle), **Matricaire** (fleur), **Ményanthe** (feuille), **Oranger amer** (épicarpe et mésocarpe), **Quinquina** (écorce), **Temoe-lawacq** (rhizome)

14 – Cannelier de Ceylan (écorce de tige), **Églantier** (pseudo-fruit = cynorrhodon), **Éleuthérocoque** (partie souterraine), **Ginseng** (racine), **Karkadé** (calice et calicule), **Kolatier** (noix de kola), **Maté** (feuille), **Paullinia** (graine, guarana), **Théier** (feuille)

15 – Cassissier (feuille), **Chiendent** (rhizome), **Frêne** (feuille), **Maïs** (style), **Maté** (feuille), **Orthosiphon** (feuille, tige feuillée), **Paullinia** (graine, guarana), **Prêle** (partie aérienne stérile), **Sureau** (fleur), **Théier** (feuille), **Varech** (thalle)

16 – Cannelier de Ceylan (écorce de tige), **Centaurée (Petite)** (sommité fleurie), **Églantier** (pseudo-fruit = cynorrhodon), **Fenugrec** (graine), **Karkadé** (calice et calicule), **Ményanthe** (feuille), **Oranger amer** (épicarpe et mésocarpe), **Quinquina** (écorce)

17 – Reine des prés (fleur, sommité fleurie), **Saule** (écorce)

18 – Aspérule odorante (partie aérienne fleurie), **Aubépine** (fleur, sommité fleurie), **Ballote noire** (sommité fleurie), **Coquelicot** (pétale), **Eschscholtzia** (partie aérienne fleurie), **Gattilier** (fruit), **Houblon** (inflorescence femelle), **Lavande** (fleur), **Mélilot** (partie aérienne), **Mélisse** (feuille)

Les prescriptions générales et les monographies générales de la Pharmacopée européenne ainsi que le préambule de la Pharmacopée française s'appliquent.

Pharmacopée française août 2013

Oranger amer (épicarpe et mésocarpe), **Passiflore** (partie aérienne), **Tilleul** (fleur), **Valériane** (racine), **Verveine odorante** (feuille)

19 – **Aunée** (partie souterraine), **Ballote noire** (sommité fleurie), **Bouillon blanc** (fleur), **Coquelicot** (pétale), **Érysimum** (partie aérienne fleurie), **Guimauve** (feuille, fleur), **Lierre terrestre** (partie aérienne), **Marrube blanc** (partie aérienne fleurie), **Mauve** (feuille, fleur), **Pensée sauvage** (partie aérienne fleurie), **Pied de chat** (capitule), **Pin sylvestre** (bourgeon), **Polygala** (racine), **Primevère** (fleur, racine), **Réglisse** (racine), **Serpolet** (partie aérienne fleurie), **Thym** (feuille, fleur), **Violette** (fleur)

20 – **Bourrache** (sommité fleurie), **Capucine** (limbe et pétiole), **Érysimum** (partie aérienne fleurie), **Eucalyptus** (feuille), **Hysope** (feuille, sommité fleurie), **Lierre terrestre** (partie aérienne), **Marrube blanc** (partie aérienne fleurie), **Origan** (feuille), **Pin sylvestre** (bourgeon)

21 – **Cassissier** (feuille), **Frêne** (feuille), **Harpagophyton** (racine), **Ortie** (feuille), **Reine des prés** (fleur, sommité fleurie), **Saule** (écorce)

22 – **Aneth** (fruit), **Artichaut** (feuille), **Aunée** (partie souterraine), **Bouleau** (feuille), **Bourrache** (fleur), **Bruyère cendrée** (fleur), **Buchu** (feuille), **Bugrane** (racine), **Busserole** (feuille), **Callune vulgaire** (sommité fleurie), **Cassissier** (feuille), **Chiendent** (rhizome), **Frêne** (feuille), **Genêt à balai** (fleur), **Genévrier** (cône femelle), **Griottier** (pédoncule du fruit), **Kinkéfiba** (feuille), **Lamier blanc** (corolle mondée), **Maïs** (style), **Maté** (feuille), **Olivier** (feuille), **Orthosiphon** (feuille, tige feuillée), **Ortie** (feuille), **Piloselle** (plante entière), **Pissenlit** (partie aérienne, racine), **Prêle** (partie aérienne stérile), **Reine des prés** (fleur, sommité fleurie), **Solidage verge d'or** (sommité fleurie), **Sureau** (fleur), **Théier** (feuille), **Tilleul** (écorce), **Verveine officinale** (partie aérienne)

23 – **Bruyère cendrée** (fleur), **Buchu** (feuille), **Bugrane** (racine), **Busserole** (feuille), **Callune vulgaire** (sommité fleurie), **Genévrier** (cône femelle)

24 – **Carraghénanes**, **Guimauve** (feuille, fleur), **Ispaghul** (graine, tégument de la graine), **Lin** (graine), **Mauve** (feuille, fleur), **Psyllium** (graine), **Varech** (thalle),

Liste des associations possibles dans les mélanges pour tisanes pour préparations officinales :

1 + 18	2 + 3
5 + 10	5 + 11
6 + 8	7 + 10
7 + 15	7 + 23
10 + 11	13 + 14
13 + 16	15 + 22
17 + 21	19 + 20
22 + 23	

Les prescriptions générales et les monographies générales de la Pharmacopée européenne ainsi que le préambule de la Pharmacopée française s'appliquent.

Pharmacopée française août 2013

ANNEXE II

Liste des drogues végétales pouvant être utilisées pour l'amélioration de la saveur des mélanges pour tisanes²

Anis (fruit), **Badianier de Chine** (fruit), **Basilic** (feuille), **Cannelier de Ceylan** (écorce de tige), **Carvi** (fruit), **Coriandre** (fruit), **Curcuma** (rhizome), **Eucalyptus** (feuille), **Fenouil doux** (fruit), **Fenouil amer** (fruit), **Genévrier** (cône femelle), **Gingembre** (rhizome), **Giroflier** (bouton floral), **Karkadé** (calice et calicule), **Mélisse** (feuille), **Menthe poivrée** (feuille), **Menthe verte** (feuille), **Muscadier aromatique** (noix de muscade), **Myrtille** (fruit), **Oranger amer** (fleur, épicarpe et mésocarpe), **Origan** (feuille, fleur), **Pin sylvestre** (bourgeon), **Réglisse** (racine), **Romarin** (feuille), **Rosier** (bouton floral, pétale), **Sarriette des montagnes** (sommité fleurie), **Sauge trilobée** (feuille), **Serpolet** (partie aérienne fleurie), **Temoe-lawacq** (rhizome), **Théier** (feuille), **Thym** (feuille, fleur), **Violette** (fleur)

ANNEXE III

Liste des drogues végétales pouvant être utilisées pour l'amélioration de l'aspect des mélanges pour tisanes²

Bleuet (capitule), **Coquelicot** (pétale), **Curcuma** (rhizome), **Karkadé** (calice et calicule), **Mauve** (fleur), **Rosier** (bouton floral, pétale), **Temoe-lawacq** (rhizome), **Violette** (fleur)

² Les plantes médicinales doivent être conformes aux critères d'acceptation de la Pharmacopée

Les prescriptions générales et les monographies générales de la Pharmacopée européenne ainsi que le préambule de la Pharmacopée française s'appliquent.

Bibliographie

- [1] « Benzodiazépines : état des lieux de la consommation en France - Communications - Ordre National des Pharmaciens ». <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-actualites/Benzodiazepines-etat-des-lieux-de-la-consommation-en-France> (consulté le 23 mars 2022).
- [2] *Le Petit Robert*, 2016^e éd., vol. 1.
- [3] I. Wilhelm, M. Rose, K. I. Imhof, B. Rasch, C. Büchel, et J. Born, « The sleeping child outplays the adult's capacity to convert implicit into explicit knowledge », *Nat. Neurosci.*, vol. 16, n° 4, p. 391-393, avr. 2013, doi: 10.1038/nn.3343.
- [4] D. Petit, « Conséquences d'un court ou mauvais sommeil chez le jeune enfant », p. 7.
- [5] A. Adam, M.-C. Courthiat, H. Vespignani, W. Emser, et B. Hannarth, « Effets des horaires de travail posté et de nuit sur la qualité du sommeil, la vigilance et la qualité de vie : Étude interrégionale franco-allemande », *Arch. Mal. Prof. Environ.*, vol. 68, n° 5, p. 482-493, déc. 2007, doi: 10.1016/S1775-8785(07)78219-X.
- [6] « Evolution du sommeil en fonction de l'âge - P.Lesage | Sommeil, Heure de sommeil, Temps de sommeil », *Pinterest*. <https://www.pinterest.fr/pin/317644579952359081/> (consulté le 17 novembre 2021).
- [7] « Questionnaire de matinalité et de vespéralité », *Réseau Morphée*. <https://reseau-morphee.fr/le-sommeil-et-ses-troubles-informations/quel-dormeur/soir-matin/questionnaire-de-typologie-circadienne-de-horne-et-ostberg> (consulté le 1 février 2022).
- [8] « Article - Bulletin épidémiologique hebdomadaire ». http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2019/8-9/2019_8-9_1.html (consulté le 1 novembre 2021).
- [9] A. P. Spira *et al.*, « Self-reported sleep and β -amyloid deposition in community-dwelling older adults », *JAMA Neurol.*, vol. 70, n° 12, p. 1537-1543, déc. 2013, doi: 10.1001/jamaneurol.2013.4258.
- [10] « Vivre hors du temps : l'expérience de Jürgen Aschoff, père de la chronobiologie », *France Culture*, 23 juin 2020. <https://www.franceculture.fr/sciences/vivre-hors-du-temps-l'experience-de-jurgen-aschoff-pere-de-la-chronobiologie> (consulté le 16 novembre 2021).
- [11] A. Hamon, « Étifoxine et récepteurs GABA », *L'Encéphale*, vol. 34, p. S29-S34, janv. 2008, doi: 10.1016/S0013-7006(08)71389-7.
- [12] « les récepteurs GABAergiques ». <http://neurobranches.chez-alice.fr/neurophy/aainhib2.html> (consulté le 4 avril 2022).
- [13] J. W. Winkelman *et al.*, « Reduced brain GABA in primary insomnia: preliminary data from 4T proton magnetic resonance spectroscopy (1H-MRS) », *Sleep*, vol. 31, n° 11, p. 1499-1506, nov. 2008, doi: 10.1093/sleep/31.11.1499.
- [14] « POLYSOMNOGRAPHIE.jpg (Image JPEG, 345 × 369 pixels) ». <https://www.medecin-sommeil-lyon.fr/pdf/POLYSOMNOGRAPHIE.jpg> (consulté le 11 novembre 2021).
- [15] « L'organisation du sommeil », *Réseau Morphée*. <https://reseau-morphee.fr/le-sommeil-et-ses-troubles-informations/lorganisation-du-sommeil/les-cycles-du-sommeil> (consulté le 27 octobre 2021).
- [16] F. Clarac et J.-P. Ternaux, « Chapitre 11. Le sommeil et ses différentes théories », in *Encyclopédie historique des neurosciences*, Louvain-la-Neuve: De Boeck Supérieur, 2008, p. 411-443. doi: 10.3917/dbu.clara.2008.01.0411.
- [17] E. Universalis, « NEURONES DU SOMMEIL », *Encyclopædia Universalis*. <https://www.universalis.fr/encyclopedie/neurones-du-sommeil/> (consulté le 3 février 2022).
- [18] « Insomnie · Inserm, La science pour la santé », *Inserm*. <https://www.inserm.fr/dossier/insomnie/> (consulté le 1 novembre 2021).
- [19] B. Fleiter, N. Fougeront, et J.-A. Micoulaud, « Insomnie et douleurs myofasciales chroniques : un modèle d'interaction réciproque », p. 13, 2018.

- [20] I. Poirot, « Chapitre 4 - Clinique de l'insomnie », p. 23.
- [21] « Bromures ». <https://www.sfm.org/toxin/PROTOCOL/BR/BR3.HTM> (consulté le 22 novembre 2021).
- [22] « E239 - Hexaméthylènetétramine ». <https://fr.openfoodfacts.org/additif/fr:e239-hexamethylenetetramine> (consulté le 19 mai 2022).
- [23] « Médicaments et molécules particulières ». <https://tice.ac-montpellier.fr/ABCDORGA/Famille/Produit/MEDICAM6.html> (consulté le 9 janvier 2022).
- [24] R. Della Loggia, A. Tubaro, et C. Redaelli, « [Evaluation of the activity on the mouse CNS of several plant extracts and a combination of them] », *Riv. Neurol.*, vol. 51, n° 5, p. 297-310, oct. 1981.
- [25] D. A. Daels-Rakotoarison *et al.*, « Neurosedative and antioxidant activities of phenylpropanoids from *ballota nigra* », *Arzneimittelforschung.*, vol. 50, n° 1, p. 16-23, janv. 2000, doi: 10.1055/s-0031-1300158.
- [26] « Les barbituriques | Elsevier Enhanced Reader ». <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0515370008701952?token=0E26AE46039BED16FA38E3ECA5A941E0AF1A0E72F375904311740F3288DA197DCBC4CC07EF8A9B4E461E74C1E1762358&originRegion=eu-west-1&originCreation=20220113103919> (consulté le 13 janvier 2022).
- [27] J. P. Boulenger et S. Brion, « [Alcohol-psychotropic drug interactions] », *L'Encephale*, vol. 2, n° 4, p. 325-340, 1976.
- [28] « Barbiturates drug profile | www.emcdda.europa.eu ». https://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/barbiturates_fr (consulté le 23 novembre 2021).
- [29] « Barbituriques ». <https://www.sfm.org/toxin/PROTOCOL/BARBI/BARBI0.HTM> (consulté le 13 janvier 2022).
- [30] « Suicide par barbituriques : toujours d'actualité en 2015 - EM consulte ». <https://www.em-consulte.com/article/1055154/suicide-par-barbituriques%C2%A0-toujours-d-actualite-en> (consulté le 13 janvier 2022).
- [31] B. Mounier *et al.*, « Intoxications graves au méprobamate : description d'une série de 146 cas dans le département de la Loire », *Thérapie*, vol. 67, n° 2, Art. n° 2, mars 2012, doi: 10.2515/therapie/2012019.
- [32] « MEPRONIZINE (méprobamate/ acéprométazine) », *Haute Autorité de Santé*. https://www.has-sante.fr/jcms/c_1060134/fr/meppronizine-meprobamate/-aceprometazine (consulté le 30 janvier 2022).
- [33] ANSM, « Analyse des ventes de médicaments en France en 2013 », p. 36, 2013.
- [34] « Anti-histaminiques H1 (sauf comme anxiolytiques ou comme hypnotiques) ». <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anti-histaminiques-h1-sauf-comme-anxiolytiques-ou-comme-hypnotiques> (consulté le 7 avril 2022).
- [35] « Benzodiazépines ». <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/benzodiazepines> (consulté le 13 janvier 2022).
- [36] « Toxicité des Benzodiazépines » *Analytical Toxicology*, *Analytical Toxicology*, 17 décembre 2014. <https://www.analyticaltoxicology.com/toxicite-des-benzodiazepines/> (consulté le 20 janvier 2022).
- [37] « Impact des benzodiazépines sur les fonctions cognitives et le risque de démence. Revue des arguments de causalité issus des études observationnelles | Elsevier Enhanced Reader ». <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S004059571830218X?token=3A0C11896DDD64C736F556F4D816DEAF48C0E94482C093B630052ECCFA442AFE34D7D451A771F6C8DA714A96EF6927E1&originRegion=eu-west-1&originCreation=20220125193236> (consulté le 25 janvier 2022).
- [38] « Benzodiazépines ». <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/benzodiazepines> (consulté le 25 janvier 2022).
- [39] « Quelle place pour les benzodiazépines dans l'anxiété ? », *Haute Autorité de Santé*. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2863043/fr/quelle-place-pour-les-benzodiazepines-dans-l-anxiete (consulté le 25 janvier 2022).
- [40] « Lamy - Dépendance aux bzd et Z-drugs.pdf ».

- [41] « Médicaments et chutes chez les personnes âgées : une étude épidémiologique dans un hôpital français | Elsevier Enhanced Reader ». <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S2211104218301942?token=CEC41E78B2B0D4F76D079463913EE488C92C1F429066616509D7B4E9BEEB5B1CF425C966C08DBA0B8B6DC71FA09A7AD6&originRegion=eu-west-1&originCreation=20220201211021> (consulté le 1 février 2022).
- [42] « CIRCADIN (mélatonine LP), hypnotique », *Haute Autorité de Santé*. https://www.has-sante.fr/jcms/c_727179/fr/circadin-melatonine-lp-hypnotique (consulté le 1 février 2022).
- [43] « CIRCADIN (mélatonine) : désormais pris en charge dans le cadre d'une RTU en pédiatrie », *VIDAL*. <https://www.vidal.fr/actualites/19687-circadin-melatonine-desormais-pris-en-charge-dans-le-cadre-d-une-rtu-en-pediatrie.html> (consulté le 2 février 2022).
- [44] « SLENYTO 5 mg cp LP », *VIDAL*. <https://www.vidal.fr/medicaments/slenyto-5-mg-cp-lp-195491.html> (consulté le 1 février 2022).
- [45] Sftg - Has, « Prise en charge du patient adulte se plaignant d'insomnie en médecine générale », *Médecine Sommeil*, vol. 4, n° 14, p. 5-27, déc. 2007, doi: 10.1016/S1769-4493(07)70020-1.
- [46] « Etat des lieux de la consommation des benzodiazepines en France », p. 60.
- [47] « Meddispar - Quelles sont les spécificités de la dispensation du zolpidem ? » <http://www.meddispar.fr/Questions-Reponses/Quelles-sont-les-specificites-de-la-dispensation-du-zolpidem> (consulté le 9 février 2022).
- [48] « Compléments alimentaires - Ministère des Solidarités et de la Santé ». <https://solidarites-sante.gouv.fr/sante-et-environnement/denrees-alimentaires/article/complements-alimentaires> (consulté le 7 février 2022).
- [49] xerfi, « Le marché des compléments alimentaires face à la percée des DNVB ». https://www.xerfi.com/presentationetude/Le-marche-des-complements-alimentaires-face-a-la-percee-des-DNVB_20IAA45 (consulté le 7 février 2022).
- [50] « Arrêté du 22 février 1990 portant exonération à la réglementation des substances vénéneuses destinées à la médecine humaine - Légifrance ». <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/LEGITEXT000022235855/> (consulté le 10 février 2022).
- [51] M. A. Quera-Salva, U. Kilic-Huck, et M. F. Vecchierini, « La mélatonine et son usage dans les troubles circadiens du rythme veille sommeil : recommandations de la société française de recherche et de médecine du sommeil (SFRMS) », *Médecine Sommeil*, vol. 18, n° 2, p. 55-69, juin 2021, doi: 10.1016/j.msom.2021.04.002.
- [52] « L'Anses recommande à certaines populations d'éviter la consommation de compléments alimentaires contenant de la mélatonine | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail ». <https://www.anses.fr/fr/content/%E2%80%99anses-recommande-%C3%A0-certaines-populations-d%E2%80%99%C3%A9viter-la-consommation-de-compl%C3%A9ments> (consulté le 10 février 2022).
- [53] « Les plantes médicinales et l'herboristerie : à la croisée de savoirs ancestraux et d'enjeux d'avenir - Sénat ». <https://www.senat.fr/notice-rapport/2017/r17-727-notice.html> (consulté le 1 avril 2022).
- [54] « Section 2 : Ventes de plantes médicinales. (Articles D4211-11 à D4211-12) - Légifrance ». <https://www.legifrance.gouv.fr/codes/id/LEGIARTI000019377852/2008-08-27> (consulté le 2 avril 2022).
- [55] « Pharmacopée - Liste des plantes médicinales utilisées traditionnellement - ANSM ». <https://ansm.sante.fr/pharmacopee/liste-des-plantes-medicinales-utilisees-traditionnellement> (consulté le 3 avril 2022).
- [56] « Pharmacopée - Substances d'origine végétale - ANSM ». <https://ansm.sante.fr/pharmacopee/substances-dorigine-vegetale> (consulté le 3 avril 2022).
- [57] I. E. Orhan, « Phytochemical and Pharmacological Activity Profile of Crataegus oxyacantha L. (Hawthorn) - A Cardiotoxic Herb », *Curr. Med. Chem.*, vol. 25, n° 37, p. 4854-4865, 2018, doi: 10.2174/0929867323666160919095519.

- [58] A. Mecheri *et al.*, « Hepatoprotective Effects of Algerian *Crataegus oxyacantha* Leaves », *Recent Pat. Food Nutr. Agric.*, vol. 10, n° 1, p. 70-75, 2019, doi: 10.2174/2212798410666180730095456.
- [59] N. Chahine, *Le petit livre du langage des fleurs*. Papier Cadeau.
- [60] A. Marsoul, M. Ijjaali, I. Oumous, B. Bennani, et A. Boukir, « Determination of polyphenol contents in *Papaver rhoeas* L. flowers extracts (soxhlet, maceration), antioxidant and antibacterial evaluation », *Mater. Today Proc.*, vol. 31, p. S183-S189, janv. 2020, doi: 10.1016/j.matpr.2020.08.082.
- [61] Y. K. Günaydin, Z. D. DüNDAR, B. Çekmen, N. B. Akıllı, R. Köylü, et B. Cander, « Intoxication due to *Papaver rhoeas* (Corn Poppy): Five Case Reports », *Case Rep. Med.*, vol. 2015, p. 321360, 2015, doi: 10.1155/2015/321360.
- [62] J. Katarzyna, J. Karolina, K. Patrycja, B. Mateusz, et G. Izabela, « Mineral Composition and Antioxidant Potential in the Common Poppy (*Papaver rhoeas* L.) Petal Infusions », *Biol. Trace Elem. Res.*, vol. 199, n° 1, p. 371-381, janv. 2021, doi: 10.1007/s12011-020-02134-7.
- [63] N. Kahkeshani *et al.*, « Antioxidant and burn healing potential of *Galium odoratum* extracts », *Res. Pharm. Sci.*, vol. 8, n° 3, p. 197-203, juill. 2013.
- [64] M. A. Beck et H. Häberlein, « Flavonol glycosides from *Eschscholtzia californica* », *Phytochemistry*, vol. 50, n° 2, p. 329-332, janv. 1999, doi: 10.1016/s0031-9422(98)00503-2.
- [65] M. Hanus, J. Lafon, et M. Mathieu, « Double-blind, randomised, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of a fixed combination containing two plant extracts (*Crataegus oxyacantha* and *Eschscholtzia californica*) and magnesium in mild-to-moderate anxiety disorders », *Curr. Med. Res. Opin.*, vol. 20, n° 1, p. 63-71, janv. 2004, doi: 10.1185/030079903125002603.
- [66] « Gattilier - Phytothérapie - VIDAL ». <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/gattilier-vitex-agnus-castus.html> (consulté le 11 avril 2022).
- [67] R. Gonçalves *et al.*, « Chemical Composition and Antibacterial Activity of the Essential Oil of *Vitex agnus-castus* L. (Lamiaceae) », *An. Acad. Bras. Cienc.*, vol. 89, n° 4, p. 2825-2832, déc. 2017, doi: 10.1590/0001-3765201720170428.
- [68] R. O. Cerqueira, B. N. Frey, E. Leclerc, et E. Brietzke, « *Vitex agnus castus* for premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: a systematic review », *Arch. Womens Ment. Health*, vol. 20, n° 6, p. 713-719, déc. 2017, doi: 10.1007/s00737-017-0791-0.
- [69] M. Rafieian-Kopaei et M. Movahedi, « Systematic Review of Premenstrual, Postmenstrual and Infertility Disorders of *Vitex Agnus Castus* », *Electron. Physician*, vol. 9, n° 1, p. 3685-3689, janv. 2017, doi: 10.19082/3685.
- [70] P. Zanolli, M. Rivasi, M. Zavatti, F. Brusiani, et M. Baraldi, « New insight in the neuropharmacological activity of *Humulus lupulus* L. », *J. Ethnopharmacol.*, vol. 102, n° 1, p. 102-106, oct. 2005, doi: 10.1016/j.jep.2005.05.040.
- [71] EMA, « *Lupuli flos* », *European Medicines Agency*, 9 novembre 2021. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/lupuli-flos> (consulté le 27 mars 2022).
- [72] K. Bogdanova *et al.*, « Antibiofilm activity of bioactive hop compounds humulone, lupulone and xanthohumol toward susceptible and resistant staphylococci », *Res. Microbiol.*, vol. 169, n° 3, p. 127-134, avr. 2018, doi: 10.1016/j.resmic.2017.12.005.
- [73] K. Štulíková, M. Karabín, J. Nešpor, et P. Dostálek, « Therapeutic Perspectives of 8-Prenylnaringenin, a Potent Phytoestrogen from Hops », *Mol. Basel Switz.*, vol. 23, n° 3, p. E660, mars 2018, doi: 10.3390/molecules23030660.
- [74] A. Heyerick, S. Vervarcke, H. Depypere, M. Bracke, et D. De Keukeleire, « A first prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study on the use of a standardized hop extract to alleviate menopausal discomforts », *Maturitas*, vol. 54, n° 2, p. 164-175, mai 2006, doi: 10.1016/j.maturitas.2005.10.005.
- [75] « Lavender », in *Drugs and Lactation Database (LactMed)*, Bethesda (MD): National Library of Medicine (US), 2006. Consulté le: 28 mars 2022. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501865/>

- [76] N. Parvin, S. Farzaneh, M. Nikfarjam, N. Shahinfard, et N. Asarzagdegan, « P02-29 - The effect of *lavandula angustifolia* in the treatment of depression », *Eur. Psychiatry*, vol. 26, p. 624, janv. 2011, doi: 10.1016/S0924-9338(11)72330-6.
- [77] H. Haybar, A. Z. Javid, M. H. Haghhighizadeh, E. Valizadeh, S. M. Mohaghegh, et A. Mohammadzadeh, « The effects of *Melissa officinalis* supplementation on depression, anxiety, stress, and sleep disorder in patients with chronic stable angina », *Clin. Nutr. ESPEN*, vol. 26, p. 47-52, août 2018, doi: 10.1016/j.clnesp.2018.04.015.
- [78] A. Z. Javid *et al.*, « The effects of *Melissa officinalis* (lemon balm) in chronic stable angina on serum biomarkers of oxidative stress, inflammation and lipid profile », *Asia Pac. J. Clin. Nutr.*, vol. 27, n° 4, p. 785-791, 2018, doi: 10.6133/apjcn.022018.01.
- [79] M. Shirazi, M. N. Jalalian, M. Abed, et M. Ghaemi, « The Effectiveness of *Melissa Officinalis* L. versus Citalopram on Quality of Life of Menopausal Women with Sleep Disorder: A Randomized Double-Blind Clinical Trial », *Rev. Bras. Ginecol. E Obstet. Rev. Fed. Bras. Soc. Ginecol. E Obstet.*, vol. 43, n° 2, p. 126-130, févr. 2021, doi: 10.1055/s-0040-1721857.
- [80] F. Alijaniha *et al.*, « Heart palpitation relief with *Melissa officinalis* leaf extract: double blind, randomized, placebo controlled trial of efficacy and safety », *J. Ethnopharmacol.*, vol. 164, p. 378-384, avr. 2015, doi: 10.1016/j.jep.2015.02.007.
- [81] « Mélisse - Phytothérapie », VIDAL. <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/melisse-melissa-officinalis.html> (consulté le 28 mars 2022).
- [82] « L'oranger amer ou bigaradier - ScienceDirect ». <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S051537000970388X> (consulté le 29 mars 2022).
- [83] C. Mannucci *et al.*, « Clinical Pharmacology of *Citrus aurantium* and *Citrus sinensis* for the Treatment of Anxiety », *Evid.-Based Complement. Altern. Med. ECAM*, vol. 2018, p. 3624094, 2018, doi: 10.1155/2018/3624094.
- [84] I. Jabeur *et al.*, « Contribution of the phenolic composition to the antioxidant, anti-inflammatory and antitumor potential of *Equisetum giganteum* L. and *Tilia platyphyllos* Scop », *Food Funct.*, vol. 8, n° 3, p. 975-984, mars 2017, doi: 10.1039/c6fo01778a.
- [85] M. Veisi, S. Shahidi, A. Komaki, et A. Sarihi, « Assessment of aqueous extract of *Lemon verbena* on anxiety-like behavior in rats », *J. Pharm. Negat. Results*, vol. 6, janv. 2015, doi: 10.4103/0976-9234.157390.
- [86] R. C. de Souza *et al.*, « Antimicrobial and synergistic activity of essential oils of *Aloysia triphylla* and *Lippia alba* against *Aeromonas* spp. », *Microb. Pathog.*, vol. 113, p. 29-33, déc. 2017, doi: 10.1016/j.micpath.2017.10.013.
- [87] France AgriMer, « La vente de plantes médicinales en pharmacie et parapharmacie ». janvier 2019.

Livres consultés :

Pour la rédaction de la physiologie du sommeil :

- Bernard Lacour et Jean-paul Belon, *Physiologie*, Elsevier Masson, « Les cours de L2-M2 Pharma », 2015, 512 p

Pour la rédaction des spécialités :

- Dictionnaire Vidal, Edition de :
 - 1950
 - 1956
 - 1968
 - 1981
 - 2001
 - 2016

Pour la rédaction des parties botaniques et de phytothérapie :

- Eric Lorrain, *Grand manuel de phytothérapie*, Dunod, « Les nouveaux chemin de la santé », 2019, 1290 p
- Jean-Michel Morel, *Traité pratique de la phytothérapie*, Grancher, 620 p, 2008
- A.Wahl , *Cours de phytothérapie de cinquième année* , Université de Poitiers, 2020-2021

Résumé :

Parmi les patients se présentant au comptoir de pharmacie d'officine, ceux qui souffrent d'insomnie sont très nombreux ; l'insomnie a, en effet, une forte incidence dans la population française.

Depuis 1950, les traitements disponibles, pour lutter contre l'insomnie, ont évolué au fur et mesure des découvertes de nouvelles molécules.

La rétrospective de ces traitements de 1950 à nos jours offre un regard objectif sur les moyens utilisés par les praticiens de l'époque pour traiter les patients souffrant d'insomnie.

Les traitements essentiellement chimiques et lourds d'effets secondaires au cours du XXème siècle, aboutissent à une réécriture des recommandations de la prise en charge de l'insomnie dans les années 2000. Le recours aux molécules hypnotiques devient mieux encadré.

Durant cette même période, les fabricants développent et proposent dans les officines de plus en plus de compléments alimentaires à base de mélatonine. Ce traitement n'offre des avancées que limitées et son utilisation doit être restreinte à certaines insomnies.

Enfin, l'utilisation des plantes en vrac en tisane répond aujourd'hui à la demande des patients souhaitant se tourner vers des remèdes plus naturels et dont l'efficacité est prouvée.

Les tisanes de plantes sont une opportunité pour le pharmacien d'officine qui se doit de connaître les caractéristiques de ces plantes pour préparer des tisanes de qualité afin d'offrir un remède aux patients souffrant d'insomnie.

Mots-clés :

Insomnie-Historique-Somnifère-Mélatonine-Phytothérapie-Tisanes



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances,

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 Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement,

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité,

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession,

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens,

De coopérer avec les autres professionnels de santé.

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(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Signature de l'étudiant

Nom :

Prénom :

du Président du jury

Nom :

Prénom :