



HAL
open science

Place de la micronutrition dans la prise en charge de l'anxiété et des troubles du sommeil, y compris les compléments alimentaires

Sarah Colin

► To cite this version:

Sarah Colin. Place de la micronutrition dans la prise en charge de l'anxiété et des troubles du sommeil, y compris les compléments alimentaires. Sciences du Vivant [q-bio]. 2016. dumas-01757153

HAL Id: dumas-01757153

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01757153v1>

Submitted on 24 Oct 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1

sous le sceau de l'Université Bretagne Loire

Thèse en vue du

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée par

COLIN Sarah

**Place de la
micronutrition dans
la prise en charge
de l'anxiété et des
troubles du
sommeil, y compris
les compléments
alimentaires**

**Thèse soutenue à Rennes
le 23 mars 2016**

devant le jury composé de :

Sophie TOMASI

Professeur à l'UFR pharmacie de Rennes1
Présidente

Loïc BUREAU

Professeur associé à l'UFR pharmacie de
Rennes1
Directeur de thèse

Françoise Lohezic-Le Devehat

Maître de conférences à l'UFR pharmacie de
Rennes1
Juge

Annie CHARDEVEL

Docteur en pharmacie, pharmacien titulaire à
Moëlan-sur-Mer (29)
Juge

Listes des enseignants-chercheurs de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

PROFESSEURS :

BOUSTIE Joël
BURGOT Gwenola
DONNIO Pierre Yves
FAILI Ahmad
FARDEL Olivier
FELDEN Brice
GAMBAROTA Giulio
GOUGEON Anne
LAGENTE Vincent
LE CORRE Pascal
LORANT (BOICHOT) Elisabeth
MOREL Isabelle
SERGENT Odile
SPARFEL-BERLIVET Lydie
TOMASI Sophie
URIAK Philippe
VAN DE WEGHE Pierre
VERNHET Laurent

PROFESSEURS ASSOCIES

BUREAU Loïc
DAVOUST Noëlle

PROFESSEURS EMERITES

CILLARD Josiane
GUILLOUZO André

MAITRES DE CONFERENCES

ABASQ-PAOFAL Marie-Laurence
ANINAT Caroline
AUGAGNEUR Yoann
BEGRICHE Karima
BOUSARGHIN Latifa
BRANDHONNEUR Nolwenn
BRUYERE Arnaud
BUNETEL Laurence
CHOLLET-KRUGLER Marylène
COLLIN Xavier
CORBEL Jean-Charles
DAVID Michèle
DELALANDE Olivier
DELMAIL David
DION Sarah (nouvelle MCF en cours de formation (étudiante de 5ème année HU))
DOLLO Gilles
GILOT David
GOUAULT Nicolas
HITTI Eric
JEAN Mickaël
LECUREUR Valérie

LE FERREC Eric
LE PABIC Hélène
LEGOUIN-GARGADENNEC Béatrice
LOHEZIC-LE DEVEHAT Françoise
MARTIN-CHOULY Corinne
MINET Jacques
MOURET-PLEIBER Liza
NOURY Fanny
PINEL-MARIE Marie-Laure
PODECHARD Normand
POTIN Sophie
RENAULT Jacques
ROUILLON Astrid

ASISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRE (AHU)

GICQUEL Thomas

ATER

SMIDA Imen
PASCREAU Ga  tan
SAVARY Camille
ALHARETH Khairallah

Remerciements

Tout d'abord, merci à Sophie Tomasi pour avoir accepté de présider ce jury.

Un grand merci à mon directeur de thèse Loïc Bureau pour avoir accepté de m'accompagner dans ce travail, et par la suite pour sa disponibilité, sa patience, sa collaboration et son expérience enrichissante.

Merci à Françoise Lohezic-Le Devehat et Annie Chardevel pour avoir accepté d'être membres du jury.

Mille mercis à ma maman qui m'a aidé et soutenue durant toutes mes études et grâce à qui j'y suis arrivée aujourd'hui. Tu es une maman géniale.

Merci à toi Benj, pour m'avoir soutenue durant ces années et de continuer à me supporter tous les jours. Promis les études sont finies. Place à nos projets.

Enfin merci du fond cœur à toi mamie toujours présente pour chacun de nous, merci à toute ma famille, Evelyne, François ainsi qu'à tous mes amis.

Table des matières

Remerciements.....	4
Liste des abréviations	9
I. Qu'est-ce que la micronutrition ?.....	13
A. Apports alimentaires en nutriments	14
1. Qu'est-ce que une alimentation équilibrée ?.....	14
a) Les macronutriments.....	15
b) Les micronutriments.....	19
2. Les grands domaines d'action de la micronutrition	23
a) Rôle des neurotransmetteurs dans le bon fonctionnement de notre cerveau	23
b) L'interface digestive.....	24
c) La protection cellulaire	26
d) La communication cellulaire.....	26
B. Micronutrition et compléments alimentaires	28
1. Définition des compléments alimentaires	28
2. Consommation des compléments alimentaires	29
II. Anxiété et troubles du sommeil	31
A. Troubles anxieux et insomnies comment les définir ?.....	32
1. Définition des troubles anxieux.....	32
a) Le trouble anxieux généralisé.....	33
b) Le trouble de panique	33
c) L'état de stress post-traumatique (ESPT) et l'état de stress aigu (ESA).....	33
2. Le sommeil.....	34
B. Les mécanismes neurologiques impliqués.....	35
1. Neurobiologie de l'anxiété	35
a) Réseau cérébral de la peur : le rôle central de l'amygdale.....	36
b) Les neurotransmetteurs impliqués.....	37
1. La sérotonine	37
2. Le glutamate	42
3. Le GABA	42
4. La noradrénaline	43
2. Neurobiologie du sommeil.....	44
a) La veille	44

b) Le sommeil.....	45
c) La mélatonine.....	46
C. La consultation en micronutrition.....	48
1. Comment se déroule une consultation en micronutrition ?.....	48
2. Les outils de la consultation.....	49
a) Les questionnaires.....	49
1. Le Questionnaire Alimentaire (QA) (Annexe 1).....	49
2. Le Dépistage de Déficience Micronutritionnelle (DDM) (Annexe 2).....	50
3. Le questionnaire DNS (Dopamine – Noradrénaline – Sérotonine) (Annexe 3)....	50
4. Le questionnaire QVD (Questionnaire de Vulnérabilité Digestive) (Annexe 4)....	51
5. Le questionnaire HAD (Annexe 5).....	51
6. Questionnaire de Horne et Agenda du sommeil (Annexes 6 et 7).....	52
7. Les questionnaires officinaux (annexes 8, 9, 10).....	53
b) Les explorations biologiques.....	54
III. Anxiété, troubles du sommeil : les micronutriments et substances nutritionnelles impliqués.....	55
A. Intérêt des minéraux, oligoéléments, vitamines, acides gras et acides aminés.....	55
1. Les Minéraux et Oligoéléments.....	55
a) Le Magnésium.....	55
b) Le Sélénium.....	61
2. Les vitamines du groupe B.....	63
a) La vitamine B1.....	63
b) La vitamine B6.....	64
c) La vitamine B9.....	66
d) La vitamine B12.....	68
3. Les acides gras.....	73
4. Les acides aminés.....	76
a) Le L-tryptophane.....	76
b) La théanine.....	80
5. Synthèse des données.....	82
IV. Prise en charge de l'anxiété et des troubles du sommeil par compléments alimentaires	83
A. Plantes utilisées dans les compléments alimentaires destinés à la prise en charge de l'anxiété et des troubles du sommeil.....	83
1. La valériane.....	84

a) Caractéristiques botaniques.....	84
b) Activités pharmacologiques	85
c) Indications thérapeutiques	85
d) Effets indésirables, Toxicité et Contre-indications.....	86
e) Posologies	87
2. L'eschschooltzia.....	88
a) Caractéristiques botaniques.....	88
b) Activités pharmacologiques et indications thérapeutiques.....	89
c) Effets indésirables et Contre-indications.....	89
d) Posologies	89
3. La mélisse.....	90
a) Caractéristiques botaniques.....	90
b) Activités pharmacologiques et Indications thérapeutiques	91
c) Effets indésirables et Contre-indications.....	91
d) Posologies	92
B. Etude de quelques compléments alimentaires disponibles sur le marché.....	93
1. Complément alimentaire n°1.....	94
2. Complément alimentaire n°2.....	96
3. Compléments alimentaire n°3.....	98
4. Complément alimentaire n°4.....	100
5. Complément alimentaire n°5.....	101
6. Complément alimentaire n°6.....	102
Conclusion	105
Bibliographie.....	107

Annexe 1:Questionnaire alimentaire : QA	119
Annexe 2: Dépistage de Déficit Micronutritionnel : DDM	122
Annexe 3: L'échelle D.N.S. : Où j'en suis avec mes neuromédiateurs ?.....	124
Annexe 4: Le Questionnaire de Vulnérabilité Digestive : QVD	126
Annexe 5: Le Questionnaire HAD	128
Annexe 6: Test de Horne - Chronoscreen.....	130
Annexe 7: AGENDA DE SOMMEIL : mode d'emploi.....	133
Annexe 8: Questionnaire fonctionnel.....	135
Annexe 9: Questionnaire digestif	136

Annexe 10: Questionnaire sérotonine	137
Annexe 11: vitamines et minéraux pouvant être utilisés pour la fabrication de compléments alimentaires	138
Figure 1: pyramide alimentaire selon l'INPES (Institut National de Prévention et d'Education pour la santé).....	14
Figure 2: Les différents acides aminés [3]	15
Figure 3: Les différents acides gras [3]	16
Figure 4: équilibre essentiel entre oméga-3 et oméga-6.....	17
Figure 5: Aliments glucidiques et leur IG (en pourcentages) [3]	19
Figure 6: Apports nutritionnels conseillés [3].....	21
Figure 7: interprétation des ANC selon l'Ira. (Disponible sur : https://www6.paris.inra.fr)	22
Figure 8: AJR des vitamines selon l'ANSES	23
Figure 9: Conséquences liées à un déséquilibre du microbiote intestinal (Les Echos de la micronutrition n°13, IEDM)	25
Figure 10: Liste et doses maximales des nutriments pouvant être employés dans la fabrication des compléments alimentaires.	29
Figure 11: le cycle du sommeil (synthèse personnelle des données).....	35
Figure 12: Les grandes structures du cerveau selon l'INCa (Institut National du Cancer)	36
Figure 13: Localisations cérébrales des récepteurs sérotoninergiques [36]	39
Figure 14: voies de métabolisation de la sérotonine (Schéma adapté, disponible sur www.sante-et-nutrition.com)	40
Figure 15: Régulation du cycle veille/sommeil [39]	47
Figure 16: ANC conseillés en magnésium dans des conditions physiologiques (selon l'INPES).....	57
Figure 17: la vitamine B1	63
Figure 18: : la vitamine B6.....	64
Figure 19: la vitamine B9.....	66
Figure 20: la méthylcobalamine	68
Figure 21: Rôles métaboliques de la vitamine B12 (Disponible sur www.vitamine-b12.net).....	71
Figure 22: Synthèse des AGPI n-6 et n-3 [104].....	73
Figure 23: Exemples d'aliments riches en oméga 3 selon l'INPES	74
Figure 24: Recommandations de l'ANSM en acides gras pour l'adulte consommant 2000 kcal/j	74
Figure 25: Le L-tryptophane.....	76
Figure 26: La L-théanine	80

Liste des abréviations

AAE : Acide Aminée Essentiel

AAN: Acide Aminé Neutre

AASM: American Academy of Sleep Medicine

Ach : Acétylcholine

Ad: Adénosine

AFSSA : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments

AGE : Acide Gras Essentiel

AGMI : Acide Gras Mono-insaturé

AGPI : Acide Gras Polyinsaturé

AGS : Acide Gras Saturé

AJR : Apports Journaliers Recommandés

ALA : Acide Linoléique

AMM : Acide méthylmalonique

ANC : Apports Nutritionnels Recommandés

ANSES : Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du travail

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

ATP : Adénosine Triphosphate

Cbl : Cobalamine

CG : Charge Glycémique

Co : Cobalt

CREDOC : Centre De Recherche Pour l'Etude Et l'Observation Des Conditions De Vie

DA : Dopamine

DDM : Dépistage de Déficience Micronutritionnelle

DGCCRF : Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes

DHA : Acide Docosahexaénoïque

DHF: Dihydrofolate

DNS: Dopamine-Noradrénaline-Sérotonine

EI : Effet Indésirable

EPA : Acide Eicopentaénoïque

ERO : Espèces Réactives de l'Oxygène

ESA : Etat de Stress Aigu

ESPT : Etat de Stress Post-Traumatique

FI : Facteur Intrinsèque

GABA : Acide γ -Aminobutyrique

Glu: Glutamate

GPX: Glutathion Peroxydase

HA: Histamine

HAD: Hospital Anxiety and Depression Scale

HMPC: Committee on Herbal Medicinal Products

5-HIAA : Acide 5-HydroxyIndolAcétique

5-HT : 5-Hydroxytryptamine ou sérotonine

IEDM : Institut Européen de Diététique et de Micronutrition

IG : Index Glycémique

IgA: Immunoglobuline A

IMAO : Inhibiteur de la Monoamine Oxydase

INCA : Institut National du Cancer

INPES: Institut national de prévention et d'éducation pour la santé

Inra : Institut national de recherche agronomique

IPP: Inhibiteur de la Pompe à Protons

IRS : Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine

IRSNA : Inhibiteurs Sélectif de la Recapture de la Noradrénaline

ISI: Insomnia Severity Index

ISRS : Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine

LA : Acide Linoléique

LDL : Low Density Lipoprotein

MHPG : 3-méthoxy-4-hydroxyphénylglycol

NA : Noradrénaline

NA : Noradrénaline

NMDA : N-méthyl-D-Aspartate

NT : Neurotransmetteur

PAG : Substance Grise Péri-Acqueducal

PL: Pyridoxal

PLP: Pyridoxal-5'-phosphate

PM: Pyridoxamine

PMP: Pyridoxamine-5'-phosphate

PN: Pyridoxine

PNNS : Programme National Nutrition Santé

PNP: Pyridoxine-5'-phosphate

PRAL: Potential Renal Acid Load

PSA: Prostate Specific Antigen

QA : Questionnaire Alimentaire

QVD: Questionnaire de Vulnérabilité Digestive

SAH: S-adénosyl-homocystéine

SAM: S-adenosyl-méthionine

SOD: Superoxyde Dismutase

Synadiet : Syndicat National des Fabricants de Produits Naturels, Diététiques et Compléments Alimentaires

TAG : Trouble Anxieux Généralisé

TDAH : Troubles de Déficit de l'Attention et d'Hyperactivité

THF: Tétrahydrofolate

TRCS : Trouble du Rythme Circadien du Sommeil

Trp : Tryptophane

Introduction

Aujourd'hui, l'anxiété et les troubles du sommeil font partie des dysfonctionnements du système nerveux central les plus rencontrés par le pharmacien d'officine.

En effet les médicaments à visée anxiolytique et hypnotique sont largement prescrits et semble parfois n'être qu'une banalité au sein de la prescription. Même s'ils restent légitimes dans bon nombre de cas, ils ne sont pas pour autant dénués d'effets secondaires et ne règlent pas vraiment les problèmes.

Afin de soulager ces troubles, la phytothérapie et l'aromathérapie constituent des outils de plus en plus utilisés par le pharmacien et font l'objet de nombreuses formations par les professionnels de santé. La micronutrition constitue elle aussi depuis quelques années un nouveau champ de conseil à l'officine. Elle vise la correction d'éventuels déficits micronutritionnels afin de prévenir les maladies et d'améliorer l'état de santé d'un individu. Elle peut également être utilisée afin de compléter les soins par des conseils personnalisés en alimentation et si nécessaire par la prise de compléments alimentaires. Son principe est que : de la qualité de nos aliments dépend notre bien-être physique et psychique. Malheureusement notre alimentation moderne est en grande partie responsable de la détérioration de l'état de notre santé, ceci en raison d'aliments de plus en plus transformés, raffinés, pauvres en vitamines et en fibres. Malgré tout, l'alimentation à un rôle important, diversifiée et équilibrée elle reste la base pour améliorer notre santé. Mais comment faire le lien entre notre alimentation et ces troubles du système nerveux central ? L'objectif de ce travail est de montrer quelle est la place de la micronutrition dans la prise en charge de l'anxiété et des troubles du sommeil afin que les professionnels de santé puissent élargir leur panel de conseils et répondre au mieux aux besoins des patients.

Pour cela nous verrons dans un premier temps comment se définit la micronutrition que ce soit à travers notre alimentation mais aussi au travers des compléments alimentaires.

Dans la seconde partie de ce travail, nous verrons en détail les troubles anxieux et les troubles du sommeil, ainsi que les outils diagnostic pouvant être utilisés lors de la consultation en micronutrition. Enfin nous passerons en revue les différents micronutriments nécessaires au bon fonctionnement de notre cerveau et nous terminerons par l'étude de quelques compléments alimentaires disponibles sur le marché.

I. Qu'est-ce que la micronutrition ?

Selon Hippocrate « *les aliments sont nos premiers médicaments* ».

L'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (INPES) développe depuis plusieurs années de nombreuses campagnes de communication et de prévention afin d'éduquer la population sur les bonnes habitudes alimentaires. « Manger au moins 5 fruits et légumes par jour » ou bien « manger 3 produits laitiers par jour », autant de slogans qui marquent les esprits et font de la nutrition un élément important de notre santé. La micronutrition apparaît dans les années 1990 comme étant un domaine de la nutrition ciblant particulièrement les micronutriments. Elle a pour objectif de corriger d'éventuels déficits micronutritionnels afin de prévenir les maladies chez les sujets en bonne santé et d'améliorer l'état de santé chez le sujet malade.

Un paradoxe s'impose. En effet pourquoi dans les sociétés occidentales de surabondance de l'offre nutritionnelle rencontre-t-on des déficits d'apport en micronutriments ?

La revue de médecine interne a publié en 2003 un article concernant le statut en micronutriments des franciliens. [1] 13 études allant des années 80 aux années 2000 y sont retenues. Elles ont permis de mettre en évidence les modifications qualitatives et quantitatives du comportement alimentaire des français au cours du temps. En conséquence une diminution de la part des glucides et de l'apport énergétique global ainsi qu'une augmentation de la part des protéines d'origine animale et des lipides a été constatée. Ces résultats sont confirmés dans l'étude INCA2 (Etude individuelle Nationale sur les Consommations Alimentaires) réalisée sur 2006-2007. [2] En effet, cette étude révèle que l'assiette des français adultes contient 44 % de glucides, 39 % de lipides, et 17 % de protéines alors que la ration calorique journalière recommandée se compose quant à elle de 50 % de glucides, 35 % à 40% de lipides et 15 % de protéines. Ainsi, comparé aux recommandations, nous mangeons donc trop de lipides et de protéines et pas assez de glucides.

Ces diverses modifications des habitudes alimentaires ainsi que les transformations des aliments par les industriels ont également contribué à la diminution de l'apport micronutritionnel. Ainsi nos assiettes sont devenues plus riches en calories mais plus pauvres en micronutriments, on parle alors de « calories vides ». [1]

Cependant, le statut micronutritionnel varie d'un individu à l'autre. Par exemple, deux personnes ayant les mêmes apports nutritionnels n'auront pour autant le même statut

micronutritionnel. D'autres facteurs tels que le patrimoine génétique et le microbiote sont également à prendre en compte.

L'apport en micronutriments se fait avant tout grâce à notre alimentation qui dans l'idéale doit être la plus équilibrée possible et adaptée aux besoins de chacun, mais il peut également se faire grâce à des compléments alimentaires.

A. Apports alimentaires en nutriments

1. Qu'est-ce une alimentation équilibrée ?

Une alimentation équilibrée est basée sur **3 principes** :

Équilibre, variété, modération (Figure1), où aucun aliment n'est à proscrire complètement. Ces 3 principes doivent conduire à un équilibre entre les nutriments et permettre d'assurer la couverture des besoins nutritionnels afin d'optimiser l'état de santé.

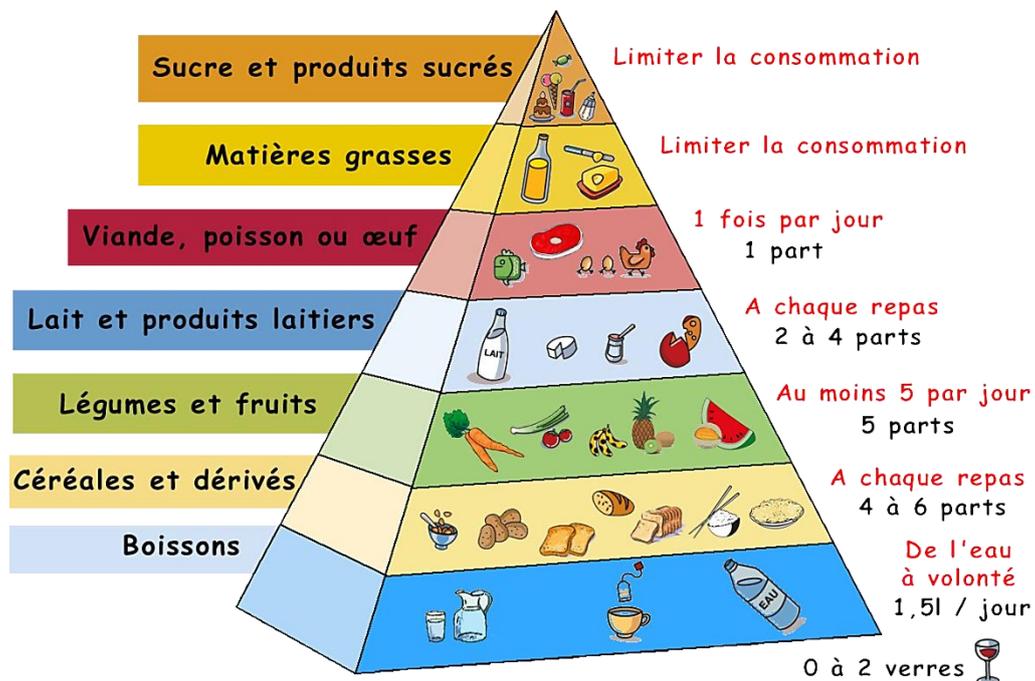


Figure 1: pyramide alimentaire selon l'INPES (Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé)

Notre alimentation est composée de deux grandes familles de nutriments : les macro- et les micronutriments.

a) Les macronutriments

Parmi les macronutriments on trouve :

- **les protéines** = succession de plusieurs acides aminés (AA). (Figure 2)

La valeur biologique d'une protéine dépend de la richesse et de la proportion des AA qui la composent. Certains AA sont dits « essentiels » ne peuvent être synthétisés chez l'homme et doivent par conséquent être apportés par l'alimentation. La qualité biologique est définie par la proportion d'AA utilisables sans augmentation des pertes azotées.

La qualité d'une protéine alimentaire est optimale lorsqu'elle apporte tous les AA essentiels. C'est le cas des protéines animales contenues dans les viandes, volailles, œufs, produits laitiers, poissons... mais pas des protéines végétales retrouvées dans les légumineuses. En effet, il faudra associer plusieurs végétaux différents afin de couvrir les besoins en AA. Ainsi, un aliment végétal donné peut pallier le déficit d'un AA, c'est le principe de complémentarité. [3]

AA essentiels	AA non essentiels
Valine, Histidine, Leucine, Isoleucine, Lysine, Méthionine, Phénylalanine, Thréonine, Tryptophane	Arginine, Alanine, Glutamine, Aspartate, Asparagine, Glycine, Proline, Sérine, Cystéine*, Tyrosine*
* ces AA deviennent essentiels si leurs précurseurs (méthionine et phénylalanine) sont présents en quantité insuffisante.	

Figure 2: Les différents acides aminés [3]

Les protéines sont des macronutriments **énergétiques** dans la mesure où elles constituent une réserve d'énergie et que certains AA participent à la néoglucogenèse hépatique. De plus elles peuvent être qualifiées d'aliments « **bâtisseurs** » en participant à la formation de la masse musculaire. Les apports conseillés de la population générale ont été fixés à 0.8 g/kg/j chez l'adulte. [3]

- les lipides :

Ce sont des éléments **énergétiques** (9 kcal pour 1g). Les acides gras (AG) qui composent la plupart d'entre eux sont définis par la longueur de la chaîne (nombre d'atomes de carbone), par le nombre de doubles liaisons et par la configuration cis ou trans. (Figure 3).

AG	Saturés	Mono-insaturés	Polyinsaturés
Chaînes courtes	C4-C8		
Chaînes moyennes	C10-C12		
Chaînes longues :	C14-C18		
– acide palmitique	C16		
– acide stéarique	C18		
Acide oléique		C18:1	
Acide linoléique			C18:2 n-6*
Acide alpha-linolénique			C18:3 n-3*
Acide arachidonique			C20:4 n-6
Acide eicosapentaénoïque (EPA)			C20:5 n-3
Acide docosahexaénoïque (DHA)			C22:6 n-3
* AG essentiels.			

Figure 3: Les différents acides gras [3]

La nomenclature distingue:

- Les acides gras saturés (AGS), (absence de double liaison) retrouvés dans les graisses animales : beurre, viande, charcuteries, produits laitiers. Ils sont associés à un risque de maladies cardiovasculaires lorsqu'ils sont consommés en trop grande quantité.
- Les acides gras mono-insaturés (AGMI), (une double liaison), retrouvés dans l'huile d'olive, le chocolat, l'avocat, les oléagineux (amandes, noisettes...) dont l'acide oléique est le représentant emblématique, associé au régime méditerranéen.
- Les acides gras polyinsaturés (AGPI), (au moins 2 doubles liaisons) retrouvés dans les huiles végétales. Certains sont indispensables comme l'acide α -linoléique de la série oméga-3 et l'acide linoléique de la série des oméga-6 et doivent être apportés

par l'alimentation. Bien que ces deux acides gras n'aient pas les mêmes effets, ils empruntent des voies enzymatiques communes, ce qui explique l'existence d'une compétition.

- L'acide α -linoléique est un acide gras essentiel (AGE) précurseur des acides eicosapentaénoïques (EPA) et docosahéxaénoïques (DHA). Les EPA et DHA ont notamment des propriétés anti-inflammatoires et fibrinolytiques. [3], [4], [5]

- L'acide linoléique est également un AGE et précurseur de l'acide arachidonique qui en cas d'apport excessif a un rôle dans l'inflammation, l'allergie et l'agrégation plaquettaire. [4], [5], [6], [7]

L'apport lipidique global minimum est fixé à 20-25 g/j avec un apport en AGPI d'au moins 2g/j. De plus un rapport oméga-6/oméga-3 de l'ordre de 1 à 5 est préconisé et non supérieur à 10 comme il l'est actuellement dans l'alimentation occidentale. [3], [8] (Figure 4).

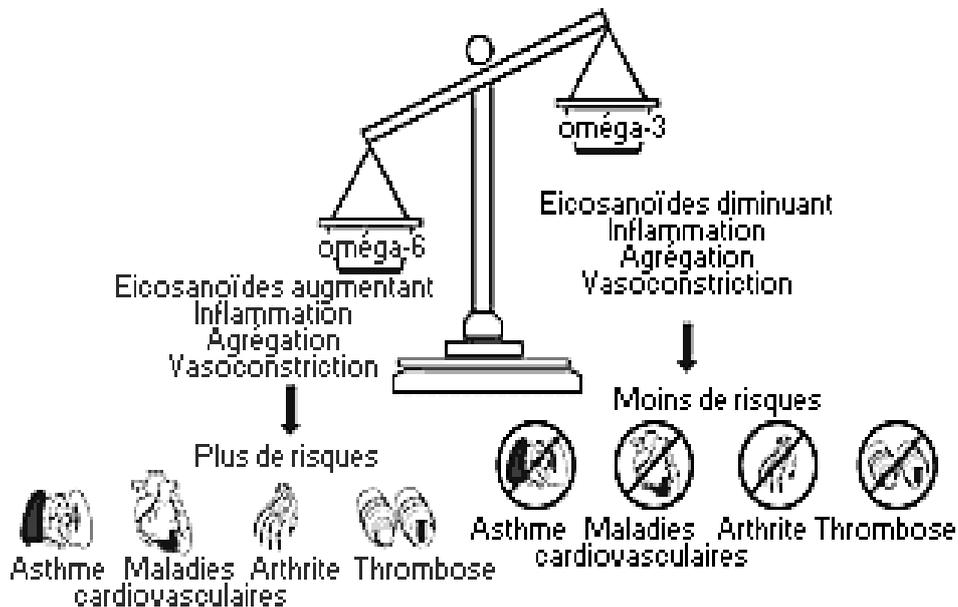


Figure 4: équilibre essentiel entre oméga-3 et oméga-6
(Schéma adapté disponible sur www.passeportsanté.net)

- **les glucides** = les sucres

Les glucides sont des macronutriments **énergétiques** (4 kcal pour 1g). Ils représentent une famille très hétérogène et peuvent être classés de différentes manières. On distingue les glucides simples et complexes, les glucides rapides ou lents ainsi que les glucides digestibles qui participent au métabolisme et ceux non digestibles : les fibres.

- Les sucres simples : mono- et disaccharides.

Les monosaccharides regroupent les produits de l'hydrolyse de l'amidon (glucose), le fructose et le galactose. Les disaccharides sont représentés par le saccharose et le lactose.

- Les sucres complexes : polysaccharides.

Les polysaccharides sont des glucides de structure complexe formés de polymères de sucres linéaires (amylose) ou de polymères ramifiés (amylopectine).

- Les glucides rapides et lents.

Ils se distinguent selon leur vitesse d'absorption et leur pouvoir hyperglycémiant exprimé par l'index glycémique (IG). L'IG exprime le degré d'hyperglycémie induit par un aliment. Il est défini comme « l'augmentation de l'aire sous la courbe induite par une portion de 50 g de glucides d'un aliment donné exprimé en pourcentage de la même quantité de glucides d'un élément standard (glucose ou 50g de pain blanc) consommée par le sujet ».

Ainsi un IG > 70% est élevé alors qu'un IG < 50% est bas. (Figure 5)

La charge glycémique (CG) est une notion plus adaptée à la pratique nutritionnelle car elle permet de comparer les portions consommées habituellement. Elle est obtenue en couplant l'IG par la quantité de glucides contenue dans une portion d'un aliment donné. Une alimentation à faible charge glycémique est recommandée puisqu'elle est associée à une diminution du risque cardiométabolique ainsi qu'à une amélioration de la résistance à l'insuline. [3]

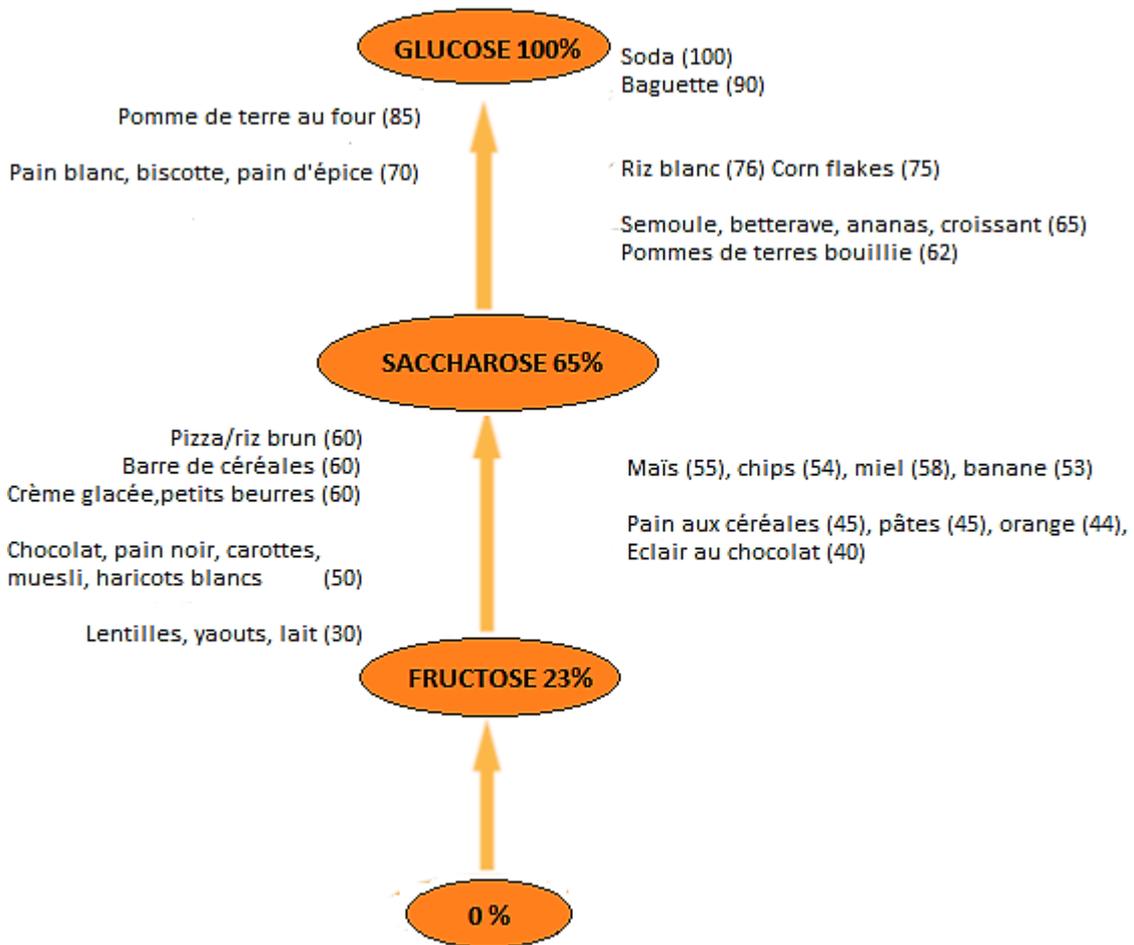


Figure 5: Aliments glucidiques et leur IG (en pourcentages) [3]

b) Les micronutriments

Le terme de micronutriments regroupe : les vitamines, minéraux et oligoéléments dont les besoins sont quantitativement modestes par rapport à ceux des macronutriments. En faible quantité, ils sont néanmoins nécessaires pour assurer un état de santé optimal en participant à de nombreux processus métaboliques de l'organisme en tant que coenzymes. Leur rôle est donc principalement **fonctionnel** alors que leur apport énergétique est négligeable.

- **Les vitamines** regroupent des composés très hétérogènes de par leur nature chimique et leur fonction. Elles sont nécessaires à la mise en place de nombreux processus enzymatiques et de synthèse. Il existe deux grands groupes de vitamines :

- Les vitamines liposolubles (A, D, E, K) dont l'apport est exclusivement exogène pour les vitamines A, E et endogène ou exogène pour les vitamines D et K. L'absorption

de ces vitamines se fait essentiellement au niveau du grêle proximal et leurs fonctions physiologiques sont multiples.

- Les vitamines hydrosolubles (vitamines du groupe B et vitamine C) dont les apports doivent se faire par l'alimentation à l'exception de la vitamine B3 ou niacine. L'absorption se fait au niveau de l'intestin grêle et plus particulièrement au niveau de l'iléon pour la vitamine B12. Ces vitamines sont toutes des coenzymes intervenant au sein de toutes les voies métaboliques, ainsi leur défaillance entraîne des manifestations cliniques différentes selon leur fonction et le tissu cible.

- **Les minéraux et oligoéléments** interviennent dans de nombreux processus biologiques et enzymatiques et sont répartis en 2 groupes :

- Les minéraux représentés par : le calcium, le sodium, le potassium, le magnésium et le phosphore dont les besoins sont supérieurs à 100mg/j.
- Les oligoéléments représentés par le fer, le zinc, le cuivre, le fluor, le manganèse, l'iode et le sélénium dont les besoins sont inférieurs à 100mg/j. [3]

Définir avec précision la micronutrition n'est pas un exercice facile. Bien que les micronutriments constituent la base de cette discipline, il est assez fréquent que des substances nutritionnelles telles que les acides gras et acides aminés essentiels ainsi que certains micro-constituants tels que les polyphénols y soient associés. Les AA sont les constituants des protéines et des enzymes. De plus de nombreux neuromédiateurs et hormones sont directement issus des AA. [9] Les AGE ont également un rôle nutritionnel important puisqu'ils sont nécessaires à de nombreuses fonctions biochimiques et physiologiques. Ils participent au bon fonctionnement cérébral en participant à l'activité neuronale, ils jouent un rôle dans l'hémostase, dans la régulation de certains gènes et dans bien d'autres fonctions. [10]

Afin de connaître les quantités de nutriment nécessaire au bon fonctionnement de notre organisme deux outils sont à notre disposition, il s'agit des AJR (Apports Journaliers Recommandés) et des ANC (Apports Nutritionnels Conseillés).

Les ANC sont définis par l'ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail) comme étant « *l'apport permettant de couvrir les besoins physiologiques de la plus grande partie de la population (97,5% des individus), population en bonne santé ou supposée comme telle. Les ANC sont fixés pour un groupe de la population de sexe et d'âge définis. Ils sont établis sur la base de la couverture du besoin nutritionnel moyen mesurés sur un échantillon de la population concernée et tiennent compte de la variabilité de ces besoins entre les individus. Ils correspondent en général à 130% du besoin nutritionnel moyen.* » (Figure 6)

Le besoin nutritionnel moyen est défini comme étant « *la quantité de nutriment nécessaire pour assurer l'entretien, le fonctionnement métabolique et physiologique d'un individu en bonne santé, comprenant les besoins liés à l'activité physique [...] et ceux nécessaires pendant certaines périodes de la vie (femme enceintes, allaitantes...)* »

Les ANC sont des repères pour la population, l'idéal est de s'en approcher le plus possible mais le fait de s'en éloigner ne traduit pas forcément une carence avérée.

Vitamines										
	B1	B2	PP	B6	B9	B12	C	A	D	E
Hommes adultes	1.3mg	1.6mg	14mg	1.8mg	330µg	3.4µg	110mg	800µg	5µg	12mg
Femmes adultes	1.1mg	1.5mg	11mg	1.5mg	300µg	2.4µg	110mg	600µg	5µg	12mg
Femmes enceintes	1.8mg	1.6mg	16mg	2mg	400µg	2.6µg	120mg	700µg	10µg	12mg
Personnes âgées	1.2mg	1.6mg	14mg	2.2mg	350µg	3.0µg	120mg	700µg	10-15µg	20-50mg
Minéraux et Oligoéléments										
	Ca	P	Mg	Fe	Zu	I	Se			
Hommes adultes	900mg	750mg	420mg	9mg	12mg	150µg	60µg			
Femmes adultes	900mg	750mg	360mg	16mg	10mg	150µg	50µg			
Femmes enceintes	1000mg	800mg	400mg	30mg	14mg	200µg	60µg			
Personnes âgées	1200mg	800mg	400mg	10mg	12mg	150µg	80µg			

Figure 6: Apports nutritionnels conseillés [3]

Le séminaire du 30 mars 2011 organisé par l'Inra (Institut national de la recherche agronomique) c'est intéressé à la situation nutritionnelle de la population française, à ses besoins, apports et statuts nutritionnels. Au cours de ce séminaire une interprétation des ANC a été proposée (Figure 7), les résultats sont les suivants :

- Tout d'abord le statut nutritionnel d'un individu est fonction de ses apports mais aussi de ses besoins.
- A partir de 80% des ANC l'apport est optimal et doit pouvoir satisfaire les besoins de l'organisme.
- Un apport nutritionnel sub-optimal se situe environs entre 50 et 80% des ANC
- On parle de déficience nutritionnelle lorsque seulement environs 20 à 50% des ANC sont apportés.
- Pour des apports inférieurs à 20% des ANC on parle de carence nutritionnelle.

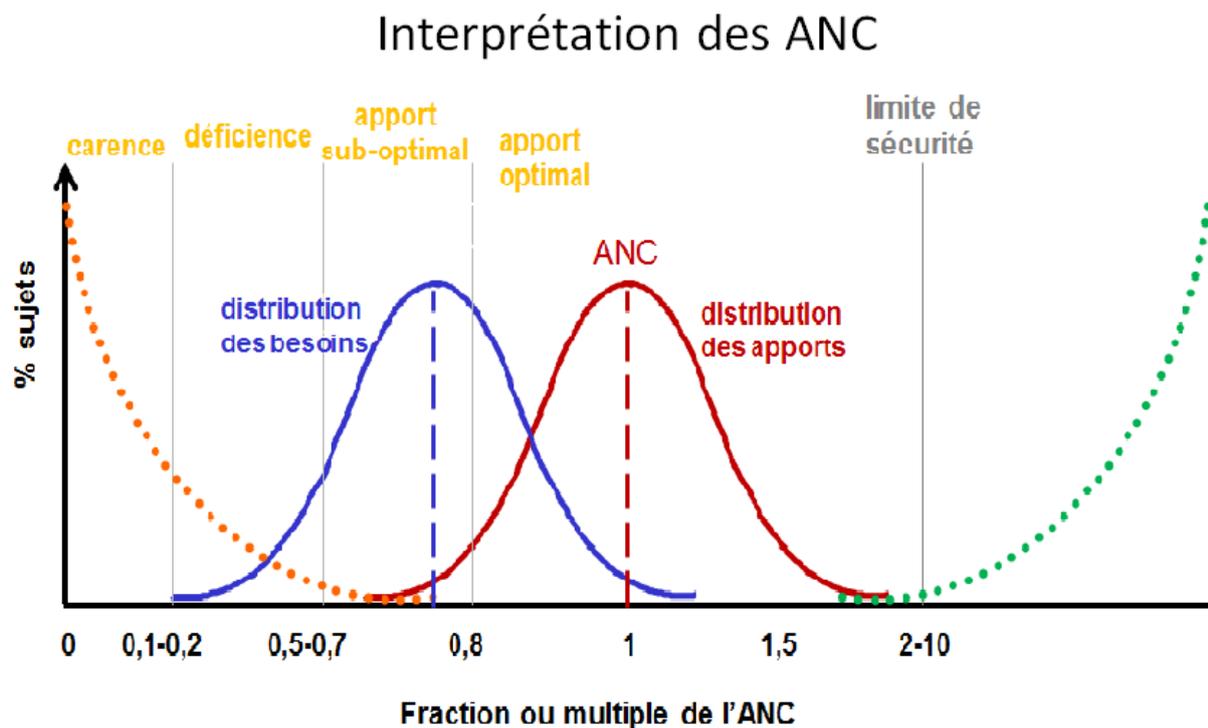


Figure 7: interprétation des ANC selon l'Inra.
(Disponible sur : <https://www6.paris.inra.fr>)

Les AJR sont les apports journaliers recommandés, ils représentent une référence réglementaire et correspondent au besoin moyen quotidien d'un adulte en bonne santé. Contrairement aux ANC ils ne tiennent pas compte de l'âge, du sexe ni de l'activité physique. Les AJR sont retrouvés sur les étiquettes des aliments afin que le consommateur sache la

quantité de nutriment apporté par le produit par rapport aux quantités qu'il devrait consommer par jour. (Figure 8) [3], [11]

Vitamine	A	B1	B2	B3	B5	B6	B8	B9	B12	C	D	E	K
AJR	800 µg	1.1 mg	1.4 mg	16 mg	6 mg	1.4 mg	50 µg	200µg	2.5 µg	80 mg	5 µg	12 mg	75 µg

Figure 8: AJR des vitamines selon l'ANSES

2. Les grands domaines d'action de la micronutrition

Chacun de nous est unique. En effet chaque individu possède son patrimoine génétique, son métabolisme, ses besoins spécifiques et possède donc un statut micronutritionnel qui lui est propre. D'après le Dr Guerineau, médecin généraliste nutritionniste spécialisé en micronutrition [12], quatre systèmes appelés « maillons » sont à considérer en micronutrition. Chacun de ces maillons participe au bon fonctionnement de notre organisme. Le diagnostic micronutritionnel va tenter d'une part de détecter certains déséquilibres alimentaires mais aussi de repérer d'éventuelles failles au sein de l'un ou plusieurs de ces maillons.

C'est quatre maillons sont :

- le fonctionnement de notre cerveau grâce aux neurotransmetteurs
- l'interface digestive et plus particulièrement le microbiote
- la protection cellulaire
- la communication cellulaire

a) Rôle des neurotransmetteurs dans le bon fonctionnement de notre cerveau

Notre comportement, nos émotions, nos actions sont sous l'influence de trois neurotransmetteurs principaux : **la dopamine, la noradrénaline et la sérotonine.**

La synthèse de ces neurotransmetteurs est en partie possible grâce aux AAE apportés dans notre alimentation et aux micronutriments tels que le fer, le magnésium et certaines vitamines intervenant en tant que cofacteurs de ces réactions métaboliques.

- **La dopamine**

C'est une catécholamine dont les précurseurs sont les AAE : phénylalanine et tyrosine. Grâce à l'intervention d'enzymes, la phénylalanine est transformée successivement en tyrosine, puis en dihydrophénylalanine et enfin en dopamine. La dopamine intervient dans la motricité, c'est elle qui va initier l'action, l'envie, la création, la recherche aussi bien sur le plan physique que psychique.

- **La noradrénaline**

La noradrénaline est aussi une catécholamine et sa synthèse se fait grâce à l'hydroxylation de la dopamine. Elle prend en sorte « le relais » de la dopamine dans la continuité de l'action et intervient notamment dans le processus de récompense et de satisfaction.

- **La sérotonine**

La sérotonine est une indolamine synthétisée à partir du tryptophane. Elle va d'avantage nous intéresser tout au long de ce travail car on l'appelle communément « hormone de la sérénité ». En effet, un manque de sérotonine peut se traduire par une humeur dépressive, de l'anxiété, des comportements compulsifs et des troubles du sommeil. [13]

b) L'interface digestive

L'intestin est un organe particulièrement indispensable pour notre organisme, il est composé de 3 entités :

- **Le microbiote intestinal**

Il représente un écosystème complexe qui comprend l'ensemble des êtres unicellulaires hébergés dans le tube digestif, principalement des bactéries (10^{14} micro-organismes répartis en 160 espèces bactériennes chez un individu donné) mais aussi des virus et des champignons. Les espèces bactériennes sont réparties en quatre grands groupes dominants (ou phylas) comprenant les Firmicutes (60-65%), les Bactéroidetes (20-25%), les Protéobactéries (-10%) et les Actinobactéries (3%). [14], [15]

- **La muqueuse intestinale**

Elle s'étend sur environ 300m^2 et intervient dans la défense de l'organisme grâce à sa fonction « barrière ». En effet, il existe dans la lumière intestinale une compétition pour les nutriments et les sites d'adhérence épithéliaux entre pathogènes et bactéries commensales. Par ailleurs, le microbiote produit des bactériocines dotées de propriétés bactéricides ou bactériostatiques permettant de maintenir l'intégrité du microbiote.

▪ Le système immunitaire

Son développement et sa maturation dépendent également du microbiote. Celui-ci peut notamment induire la sécrétion de lymphocytes intra-épithéliaux, de lymphocytaires T, ainsi que d'immunoglobuline A. [14]

Ces 3 entités sont étroitement liées et la défaillance de l'une d'entre elles aura des répercussions sur l'ensemble de l'interface digestive.

Ainsi on comprend bien que l'altération de la flore intestinale (Figure 9) par différents facteurs tels que des médicaments (antibiotiques, anti-inflammatoires...), une mauvaise alimentation, le stress, des pathologies inflammatoires, peut entraîner une perturbation de la perméabilité de la muqueuse digestive et par conséquent altérer l'assimilation des nutriments. [14]

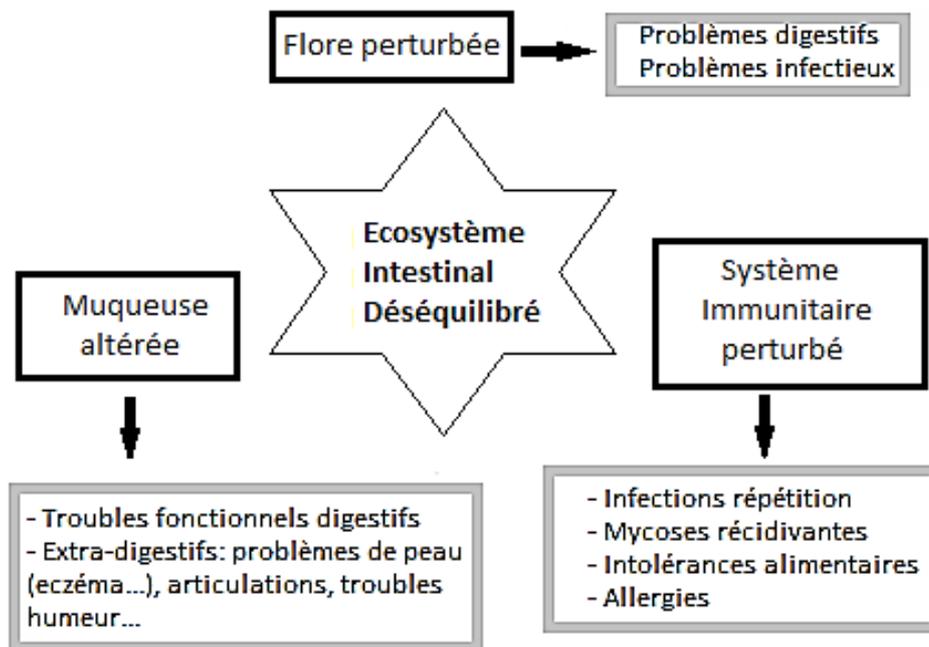


Figure 9: Conséquences liées à un déséquilibre du microbiote intestinal (Les Echos de la micronutrition n°13, IEDM)

c) La protection cellulaire

Pour fonctionner, nos cellules ont besoin d'oxygène. Lors de la réduction de l'oxygène dans les mitochondries, des électrons viennent directement réagir avec l'oxygène pour former des espèces réactives à l'oxygène (ERO) appelés aussi radicaux libres. Lorsque l'organisme est soumis à des situations d'agressions ou de stress répétées il y a alors une surproduction de ces radicaux libres, c'est ce que l'on appelle le « stress oxydatif ». En trop grande quantité, les ERO peuvent être néfastes pour l'organisme en participant à l'activation des cytokines pro-inflammatoires ou encore en interagissant avec les lipides membranaires et certaines protéines. Le stress oxydatif augmente naturellement avec l'âge, l'exposition aux UV, à la pollution, au tabac... mais il est également lié à un grand nombre de pathologies (cancers, diabète, maladies cardio-vasculaires...).

Pour se protéger de cette oxydation, nos cellules sont dotées de systèmes antioxydants. Le 1^{er} système « neutralise » les radicaux libre via des enzymes qui pour bien fonctionner ont besoin de cofacteurs tels que les minéraux (cuivre, zinc, sélénium, manganèse, fer), le second va agir en les piégeant grâce des antioxydants non enzymatiques (caroténoïdes, polyphénols, vitamines E, C...).

Un déséquilibre du système par production excessive d'ERO ou par un déficit des défenses antioxydantes peut créer un stress oxydatif responsable de dommages cellulaires. L'apport en nutriments antioxydants semble donc important pour la bonne protection de notre organisme. [3], [16]

d) La communication cellulaire

Deux facteurs interviennent au sein de la communication cellulaire: la fluidité membranaire et l'équilibre acido-basique.

- **La fluidité membranaire**

Les oméga-3 participent au bon fonctionnement cérébral notamment par l'intermédiaire du DHA qui apparaît particulièrement abondant dans les phospholipides du système nerveux. Sous forme de phospholipides, ces AG sont des constituants universels des membranes biologiques et modulent ainsi leur fluidité et l'activité des protéines qu'elles contiennent (enzymes, récepteurs, transporteurs...). Par exemple, la diminution du DHA déstabilise le système endocannabinoïde qui contrôle au niveau synaptique la libération des

neurotransmetteurs, perturbant ainsi la plasticité synaptique. En participant au maintien de l'intégrité des membranes. [10], [17]

▪ **L'équilibre acido-basique**

Les minéraux apportés dans l'alimentation participent au maintien de l'homéostasie acido-basique entre le milieu intra- et extracellulaire. Certains sont dits « acidifiants » (chlore, soufre, phosphore) on les retrouve dans les protéines animales et les céréales raffinées ; d'autres sont « alcalinisants » (magnésium, potassium, calcium) et sont retrouvés dans les fruits et légumes. Le caractère acidifiant ou alcalinisant d'un aliment dépend de sa composition nutritionnelle et principalement de sa composition en minéraux et en protéines. L'allemand Thomas Remer, spécialiste de l'équilibre acide-base (Institut de recherche pour la nutrition des enfants à Dortmund en Allemagne): a mis au point un indice appelé PRAL pour : « Potential Renal Acid Load ». Cet indice, qui s'exprime en milliéquivalents (mEq), évalue la charge acide (ou alcaline) générée dans l'organisme par 100 g d'aliment. [18]

- PRAL positif (>0) : l'aliment a un effet acidifiant sur l'organisme
- PRAL négatif (<0) : l'aliment a un effet alcalinisant
- PRAL égal à 0 : l'aliment est neutre, sans influence sur l'équilibre acide-base

Cet équilibre joue un rôle important dans la régulation du pH intra- et extracellulaire nécessaire au bon fonctionnement des processus métaboliques. De plus les concentrations d'ions hydrogène déterminent la structure et la fonction des protéines, la perméabilité des membranes cellulaires, la distribution des électrolytes ainsi que la structure du tissu conjonctif. Cependant, les fruits et légumes sont d'avantage délaissés au profit des aliments d'origine animale et des céréales. En conséquence, l'alimentation occidentale actuelle est devenue plus acide avec un indice de PRAL de 50 à 100 mEq/j. Des conditions d'acidose métabolique chronique peuvent donc se développer et pourraient à long terme être à l'origine de déficiences de nombreuses fonctions de l'organisme. [19]

Les micronutriments et les substances nutritionnelles telles que les AG et AA interviennent au sein de nombreuses fonctions de l'organisme. Un déficit micronutritionnel c'est-à-dire un statut micronutritionnel potentiellement insuffisant pour assurer les besoins de l'organisme, peut être dû à un défaut d'apport alimentaire en micronutriments mais également à un défaut d'absorption pouvant être en lien avec un trouble du microbiote. Celui-ci peut être causé notamment par un traitement antibiotique mais aussi suite à une pathologie inflammatoire comme par exemple la maladie de Crohn. Si une alimentation équilibrée ne permet pas le

retour à un statut micronutritionnel optimal, le recours à un complément alimentaire est possible.

B. Micronutrition et compléments alimentaires

1. Définition des compléments alimentaires

Le concept de complément alimentaire est relativement récent. Il a été défini par la directive 2002/46/CE du Parlement européen, transposée par le décret du 20 mars 2006: « *On entend par compléments alimentaires les denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés, commercialisés sous forme de doses, à savoir les formes de présentation telles que les gélules, les pastilles, les comprimés, les pilules et autres formes similaires, ainsi que les sachets de poudre, les ampoules de liquide, les flacons munis d'un compte-gouttes et les autres formes analogues de préparations liquides ou en poudre destinées à être prises en unités mesurées de faible quantité* . [20]

Concernant les nutriments, le texte établit une liste positive des vitamines et minéraux pouvant entrer dans la composition des compléments alimentaires (Annexe 11) et l'arrêté du 9 mai 2006 du Code de la Santé Publique précise les doses maximales autorisées pouvant entrées dans la composition des compléments alimentaires en France (Figure 10). [21] Les autres substances sont définies comme « substances à but nutritionnel ou physiologique » parmi lesquelles on retrouve les acides aminés et les acides gras. Cependant ces substances ne correspondent pas clairement à une liste autorisée. Ainsi, ce vide juridique laisse d'avantage de liberté aux fabricants. [22]

En ce qui concerne les plantes et préparations de plantes, jusque-là la loi excluait juste celles « *possédant des propriétés pharmacologiques et destinées à un usage exclusivement thérapeutique* ». Mais depuis le 24 juin 2014, un arrêté établit la liste des plantes, autres que les champignons, autorisées dans les compléments alimentaires et les conditions de leur emploi. [22]

A la différence des compléments alimentaires, le médicaments est défini selon le code de la santé publique (art.L.511) comme « *toute substance ou composition présentée comme*

possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou l'animal, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques ». [23]

Peuvent donc être intégrés dans les compléments alimentaires les vitamines et minéraux, n'ayant pas de propriétés exclusivement pharmacologiques. Ainsi d'après ces deux définitions on peut « en théorie » faire la distinction entre les actions « nutritionnelles et/ou physiologiques » du complément alimentaire et l'action « pharmacologique » du médicament, « en pratique » c'est parfois moins évident.

Vitamines												
A	D	E	K	B1	B2	B3	B5	B6	B9	B12	Biotine	C
800µg	5mµg	30mg	25µg	4,2mg	4,8mg	Nicotinamide 54 mg Acide nicotinique 8 mg	18mg	2mg	200µg	3µg	450µg	180mg

Minéraux												
Ca	Fe	Mg	Cu	I	Zn	Mn	K	Se	Cr	Mb	F	P
800mg	14mg	300mg	2000µg	150µg	15mg	3,5mg	80mg	50µg	25µg	150µg	0mg	450mg

Figure 10: Liste et doses maximales des nutriments pouvant être employés dans la fabrication des compléments alimentaires.

2. Consommation des compléments alimentaires

Le cahier de Nutrition et de Diététique publie d'après l'exploitation de l'enquête INCA2 par le CREDOC (Centre De Recherche Pour l'Etude et l'Observation Des Conditions De Vie) : que sur l'année 2007, 16% d'adultes consomment des compléments alimentaires dont 22% de femmes et 8% d'hommes. [24] Quelques années après en octobre 2013 les résultats d'une étude publiée dans le British Journal of Nutrition et comprenant environ 80 000 participants [25] révèlent que 28% des femmes et 14.5% des hommes consomment des compléments alimentaires au moins trois fois par semaine. D'après ces deux publications, il ressort que les

femmes sont les plus nombreuses parmi les consommateurs ainsi que les personnes ayant un niveau d'éducation élevé et appartenant à une catégorie socioprofessionnelle supérieure. De plus, il apparaît que la consommation de compléments alimentaires se fait principalement dans le but de surmonter la fatigue, le stress et de maintenir un bon état de santé. Dans 45% des cas ces achats se font dans le cadre d'une demande personnelle et 55% font suite à une prescription médicale ou aux conseils de professionnels de santé. Une meilleure connaissance des recommandations nutritionnelles est également mise en avant chez les consommateurs de compléments alimentaires, en effet il apparaît que ces consommateurs entretiendraient un rapport différent à l'alimentation et présenteraient des habitudes alimentaires différentes.

Pourtant le marché des compléments alimentaires connaît une véritable ascension et génère en 2014 : 1.48 milliard d'euros de chiffre d'affaires selon le Synadiet (syndicat national des fabricants de produits naturels, diététiques et compléments alimentaires) avec un fort développement dans le secteur du stress-sommeil. [26]

La prise de compléments alimentaires sans avis d'un professionnel de santé n'est pas sans risque selon les doses et les ingrédients utilisés. D'après une étude publiée dans The New England Journal of Medicine [27], la prise de compléments alimentaires entraînerait aux Etats-Unis 23 000 passages aux urgences chaque année, conduisant à plus de 2 000 hospitalisations annuelles. Les principaux produits responsables sont les produits amaigrissants et énergisants souvent associés à des micronutriments. Les symptômes principalement retrouvés sont des troubles cardiaques (palpitations, douleurs thoraciques, tachycardie), des réactions allergiques ou des dysphagies. Le cadre réglementaire étant différent aux Etats-Unis, ces chiffres ne sont bien entendu pas applicables à la France. Néanmoins, en France, les pharmaciens n'ont pas le monopole concernant la vente de ces produits. Ainsi l'achat d'un complément alimentaire ailleurs qu'à l'officine échappe au contrôle d'un professionnel de santé et peut donner lieu à des mésusages potentiellement dangereux pour la santé.

Au cours de cette première partie nous avons vu que le statut micronutritionnel d'un individu était en lien avec la qualité de notre alimentation mais aussi fonction de multiples facteurs individuels. La pratique de la micronutrition consiste avant tout à optimiser ce statut micronutritionnel grâce à l'alimentation et si nécessaire via une supplémentation par compléments alimentaires. Ceci dans le but de prévenir ou de corriger d'éventuels déficits pouvant être à l'origine de nombreuses pathologies telles que l'anémie, l'ostéoporose, des malformations fœtales, des risques cardiovasculaires ou encore des troubles neurologiques. [16] Nous avons vu également que certains minéraux, AAE et AGE étaient nécessaires à la

synthèse des neurotransmetteurs et à la communication cellulaire, deux éléments qui participent au bon fonctionnement cérébrale. Le cerveau étant le siège de nos émotions et de nos comportements, son dysfonctionnement peut être à l'origine de nombreux troubles comme l'anxiété et les troubles du sommeil.

II. Anxiété et troubles du sommeil

L'anxiété et l'insomnie sont des troubles très fréquemment décrits au comptoir et très souvent associés. Les connaissances actuelles ne permettent pas de préciser la part de l'insomnie en tant que facteur de risque d'anxiété ni la part de l'insomnie en tant que signe ou complication de l'anxiété. En effet un état d'anxiété perturbe la relaxation physique et psychique nécessaire à un sommeil de qualité. Hors c'est la qualité de celui-ci qui va permettre à l'organisme de combattre efficacement le stress et l'anxiété ; on se retrouve ainsi face à un « cercle vicieux » qui amène souvent à la consommation simultanée d'anxiolytiques et d'hypnotiques.

Un rapport publié en décembre 2013 par l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) [28] dresse un profil assez alarmant concernant la surconsommation des benzodiazépines en France. Selon ce rapport, en 2012, 11,5 millions de français dont 64.2% de femmes ont consommé au moins une fois une benzodiazépine. Environ un tiers des femmes de plus de 65 ans consomment une benzodiazépine anxiolytique et 18 % une benzodiazépine hypnotique avec une durée de consommation nettement supérieure à celle normalement indiquée. En effet si en théorie la durée du traitement ne doit pas excéder 12 semaines, la réalité est toute autre : une étude épidémiologique réalisée en 2004 par Lagnaoui [29], révèle que 75% des patients interrogés traités par benzodiazépines ont une durée de traitement supérieure à 6 mois. De plus même si le nombre de consommateurs de benzodiazépines stagne, celui des hypnotiques a augmenté de 4.8% entre 2007 et 2012 sans parler des durées de traitements dépassant largement les recommandations. La responsabilité des professionnels de santé à savoir médecins et pharmaciens pourrait donc être mise en cause, puisque de nombreux problèmes liés à la prise de ces médicaments sont en réalité le résultat d'un manque de rigueur des professionnels de santé vis-à-vis des recommandations.

Face à une sur-prescription des benzodiazépines et un résultat clinique pas toujours satisfaisant, il semble judicieux d'étudier d'autres pistes comme celle de la micronutrition qui pourrait constituer une aide supplémentaire aux classiques benzodiazépines et ainsi éviter de trop les utiliser ou contribuer à leur sevrage.

A. Troubles anxieux et insomnies comment les définir ?

L'anxiété se définit comme une émotion normale face au stress quotidien. Il s'agit d'une adaptation physiologique et psychologique de l'organisme face aux situations de danger et d'urgence. Le plus souvent transitoire il arrive que cette inquiétude s'installe durablement. Le pharmacien d'officine doit savoir reconnaître les troubles anxieux et proposer la solution la plus adaptée au patient, mais face à la diversité de ceux-ci, il se doit d'orienter rapidement vers le praticien généraliste, le spécialiste ou bien encore vers un service d'urgence selon l'intensité de l'anxiété et les comorbidités associées. [30]

1. Définition des troubles anxieux

La notion d'anxiété regroupe six pathologies bien distinctes :

- Le Trouble Anxieux généralisé (TAG)
- Le trouble panique
- Le trouble anxieux social
- La phobie
- Le Trouble Obsessionnel Compulsif (TOC)
- L'État de Stress Post-traumatique (ESPT)

Au sein de la population générale âgée de 18 à 65 ans, l'ensemble de ces troubles anxieux à une prévalence d'environ 15% sur 12 mois, et d'environ 21% sur une vie tout entière. Dans la suite de ce travail nous détaillerons uniquement le TAG, le trouble de panique et l'ESPT.

Selon le type de trouble anxieux, les prévalences sont les suivantes [31] :

Type de trouble	Prévalence sur 12 mois (%)	Prévalence sur une vie (%)
Trouble Anxieux Généralisé (TAG)	2,1	6
Trouble de panique	1,2	3
Trouble anxieux social	1,7	4,7
Phobie	4,7	11,6
Trouble obsessionnel Compulsif (TOC)	0,7	?
Etat de Stress Post-traumatique (ESPT)	2,2	3,9

a) Le trouble anxieux généralisé

Il se définit comme un état d'inquiétude injustifié et excessif face à des situations « banales » (travail, performance scolaire, vie sentimentale...). Le diagnostic est posé après six mois de symptômes consécutifs tels qu'une hypervigilance, de l'irritabilité, des douleurs/tensions musculaires, des difficultés d'endormissement ou un sommeil agité/interrompu non satisfaisant. [31], [32] Autrement dit, il s'agit de soucis excessifs ou d'une anxiété que le sujet ne contrôle pas, et dont la durée et la fréquence sont, elles aussi, hors de proportion avec la nature de l'événement redouté.

C'est bien cette notion de « durée » qui est responsable de la défaillance de l'organisme et qui à terme peut conduire à des maladies psychosomatiques comme par exemple les ulcères gastriques.

b) Le trouble de panique

Il est défini par la succession d'attaques de panique aussi appelée crise aiguë d'angoisse. Celle-ci survient brutalement et cesse relativement vite pour laisser place à un état de fatigue intense. Ces crises peuvent être diurnes et/ou nocturnes et s'accompagnent de symptômes physiques tels que des palpitations, une dyspnée, des sensations vertigineuses, des insomnies, une paresthésie ou encore des sueurs. [31], [32]

c) L'état de stress post-traumatique (ESPT) et l'état de stress aigu (ESA)

L'ESPT et l'ESA se traduisent par l'apparition d'une peur intense, d'un sentiment d'impuissance ou d'horreur à la suite d'un événement traumatisant. Les symptômes rencontrés sont multiples et directement liés au traumatisme comme par exemple des flashbacks, des troubles du sommeil avec difficultés d'endormissement et cauchemars, de l'évitement (souvenirs, sentiments, éléments ou personnes rappelant le trauma). La distinction entre les deux états se fait au niveau du délai d'apparition des symptômes soit dans le mois suivant l'évènement traumatisant pour l'ESA et au-delà d'un mois pour l'ESPT. [31], [32]

A travers ces quelques définitions on constate que troubles du sommeil et anxiété sont intimement liés. Nous savons que les perturbations du sommeil peuvent avoir des conséquences néfastes pour notre équilibre physique et psychologique. Ainsi de notre capacité à lutter contre l'anxiété dépend en partie la qualité de notre sommeil.

2. Le sommeil

Par définition le sommeil s'oppose à l'éveil, il permet à l'organisme de reprendre des forces mais il est surtout indispensable au bon développement cérébral et métabolique. Le sommeil est un stade de repos où se succèdent plusieurs phases d'activité cérébrales (Figure 11). Le **sommeil lent léger** correspond à une étape de transition entre l'éveil et le sommeil, puis vient le **sommeil lent profond** pendant lequel les fonctions vitales sont au ralenti, il constitue la période de récupération de l'organisme. Enfin le **sommeil paradoxal** caractérisé par les rêves et la récupération neuropsychique. Chacune de ces phases constituent un cycle, qui a une durée d'environ 1h30 à 2h et est répété 4 à 6 fois par nuit.

L'insomnie se définit comme une expérience subjective avec différents aspects : difficultés d'endormissement, troubles du maintien du sommeil, réveil précoce... Selon un rapport du ministère de la santé publié en décembre 2006 [33], l'insomnie est le plus fréquent des troubles du sommeil et toucherait environ 20 à 25% des adultes français dont 10% de façon chronique. Ce trouble augmente avec l'âge touchant 1/3 des plus de 65 ans et est plus fréquent chez les femmes.

Les insomnies sont le plus souvent rattachées à des troubles psychiatriques, dont, pour 35%, l'anxiété et la dépression. De plus une étude de l'INPES chez 14 734 adultes en 2009 [34] montre que l'insomnie présente un risque augmenté de troubles psychiatriques comme l'anxiété.[35] L'insomnie est en effet un symptôme souvent décrit dans les affections psychiatriques.

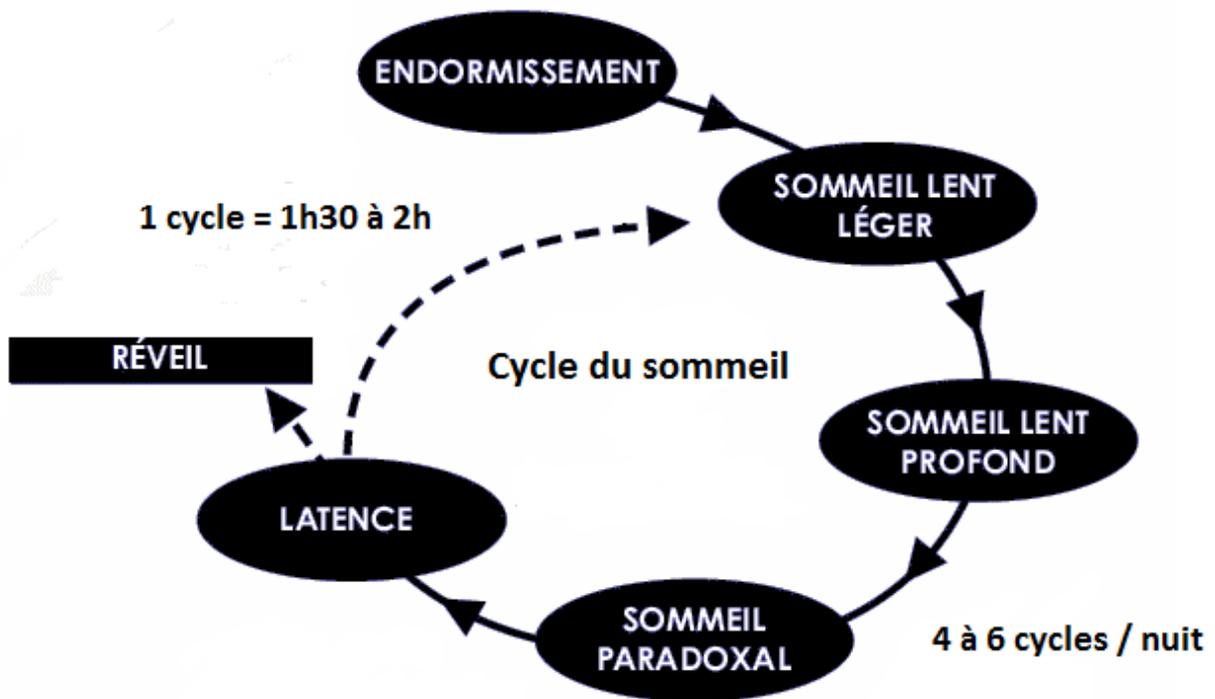


Figure 11: le cycle du sommeil
(synthèse personnelle des données)

B. Les mécanismes neurologiques impliqués

1. Neurobiologie de l'anxiété

Les mécanismes mis en jeu dans les symptomatologies anxieuses font l'objet et la préoccupation des chercheurs et pharmacologues depuis environ une trentaine d'années. La compréhension aujourd'hui de ces phénomènes reste néanmoins limitée à l'étude de quelques molécules et neurotransmetteurs connus pour effectuer une modulation des symptômes anxieux.

Les neurotransmetteurs tels que l'acide γ -aminobutyrique (GABA), la sérotonine (5-HT), noradrénaline (NA) et le glutamate sont identifiés comme jouant un rôle dans la modulation de l'anxiété. [36]

a) Réseau cérébral de la peur : le rôle central de l'amygdale

L'amygdale ou noyau amygdalien est une structure cérébrale située en profondeur dans la région antéro-inférieure du lobe temporal. Elle détient une place centrale dans le processus de la peur en recevant les projections des régions sensorielles du thalamus et du cortex, mais aussi de plusieurs autres structures comme l'hippocampe et le cortex préfrontal. En effet, la zone du cerveau responsable de l'acquisition et de l'expression de la peur est l'amygdale. Celle-ci forme un complexe de groupes de neurones situés dans les deux hémisphères, et plus précisément dans le pôle rostral du lobe temporal (Figure 12). L'amygdale est intégrée au système limbique, essentielle au décodage des émotions et plus particulièrement des stimuli menaçants pour l'organisme. Une activation de l'amygdale induit des sentiments de peur et de panique chez le sujet. [36]

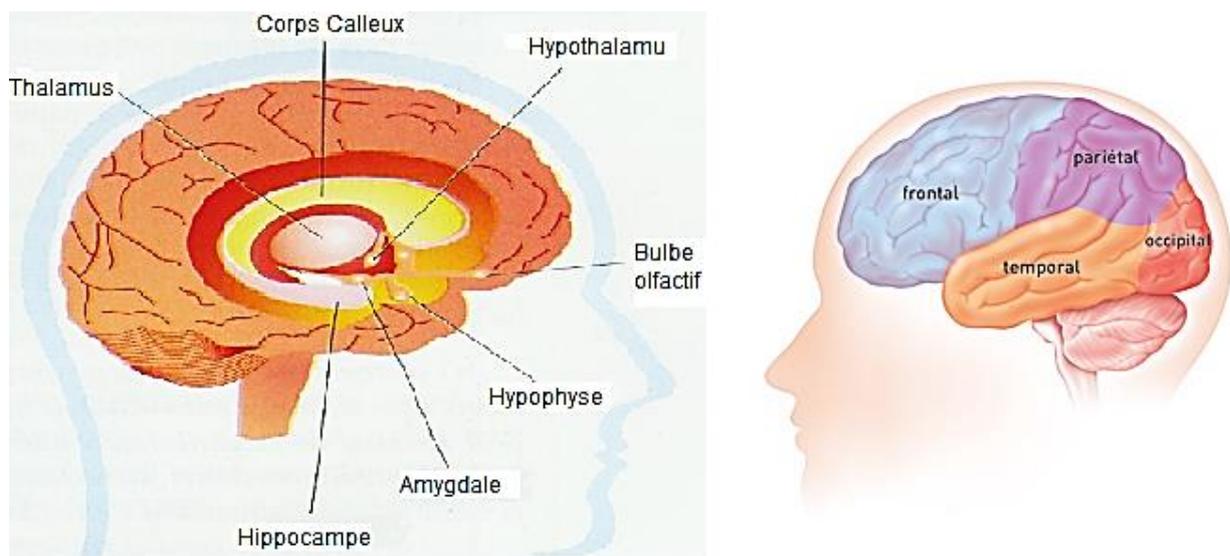


Figure 12: Les grandes structures du cerveau selon l'INCa (Institut National du Cancer)

Les structures avec lesquelles l'amygdale interagit sont les suivantes :

- l'hippocampe, détenant un rôle dans l'apprentissage et la mémoire émotionnelle, est en charge d'évaluer si une menace est familière ou non, et si celle-ci requiert une réponse autonome conditionnée ou une attitude nouvelle.

- le thalamus sensoriel, permet le relais sensoriel et joue un rôle important dans l'éveil, la veille et la vigilance.
- le cortex sensoriel, responsable d'une analyse cognitive des situations complexes, établit le lien avec les régions sensorielles, motrices, exécutives et le système limbique (dont le noyau amygdalien).

Plus exactement, l'amygdale se compose de treize noyaux différents, mais seulement trois sont impliqués dans le processus : l'amygdale basale, l'amygdale latérale et les noyaux centraux.

Chronologiquement, les informations sensorielles sont reçues par le thalamus sensoriel et les informations contextuelles par l'hippocampe. Ces deux informations sont transmises au noyau latéral et au noyau basal de l'amygdale, puis au noyau central de l'amygdale.

À partir du noyau central, ces informations sont conduites vers :

- le noyau parabrachial, responsable de l'augmentation de la fréquence respiratoire ;
- le noyau latéral de l'hypothalamus, responsable d'une activation du système sympathique et des réactions endocriniennes ;
- le locus coeruleus, responsable d'une activation noradrénergique, du rythme cardiaque et de la tension artérielle ;
- la substance grise péri-aqueducule (PAG), responsable du comportement défensif, le fight or flight (combattre ou fuir) et le freeze (gel postural).

Les neurotransmetteurs ainsi que certaines molécules jouent un rôle dans l'activation ou l'inhibition de l'anxiété. Via ces structures complexes, mais toutes reliées entre elles, l'ensemble de ces molécules va agir à différentes localisations, et de manières très variées.

b) Les neurotransmetteurs impliqués

1. La sérotonine

La sérotonine ou 5-hydroxytryptamine (5-HT) est un neuromédiateur synthétisé à partir d'un acide aminé, le tryptophane. Ce dernier est transformé en 5-hydroxytryptophane par l'action de la tryptophane hydroxylase, puis en 5-hydroxytryptamine (5-HT) sous l'action d'une décarboxylase (Figure 14). La tryptophane hydroxylase est l'enzyme clé, car elle constitue

l'étape limitante de la synthèse de 5-HT qui est ensuite transportée dans les terminaisons axonales.

Le stockage de la 5-HT s'effectue par des vésicules présynaptiques. La 5-HT est capturée à partir du cytoplasme par le transporteur de la 5-HT (5-HTT), couplé à la pompe ATP/ATPase Na⁺/K⁺. Sa libération se fait sous l'influence d'un courant calcique. Comme la NA et la dopamine, elle est détruite par la monoamine-oxydase (MAO), transformée en acide 5 hydroxy-indole-acétique : 5HIAA (marqueur central, dans le LCR, du métabolisme de la 5-HT). Les corps cellulaires des neurones 5-HT sont regroupés dans la substance grise du tronc cérébral, au sein de la formation réticulée. La partie contenant ces noyaux est appelée raphé. [36] Les neurones 5-HT issus de ces noyaux forment :

- Des voies descendantes innervant le bulbe et la moelle ;
- Des voies ascendantes innervant le cervelet, le locus niger, l'axe hypothalamohypophysaire, le striatum, le système limbique et le cortex.

Les récepteurs à la sérotonine, au niveau central, se regroupent en 7 catégories, elles-mêmes subdivisées en plusieurs sous catégories. Leurs localisations sont représentées Figure 13.

Les projections du noyau du raphé vers le cortex frontal jouent un rôle dans la régulation de l'humeur. Les projections vers les ganglions de la base, surtout sur les récepteurs 5-HT_{2A}, jouent un rôle dans la motricité et dans certains troubles neuropsychiatriques. Les projections vers l'aire limbique surtout sur les récepteurs 5-HT_{2A} et 5-HT_{2C} postsynaptiques jouent un rôle dans l'anxiété (TAG et trouble panique).

Environ 90 % de la sérotonine totale se trouve dans l'intestin ; les plaquettes en contiennent 8 % et on en trouve seulement 2 % au niveau des cellules nerveuses. L'activité des neurones sérotoninergiques est réglée par la quantité de sérotonine et par l'action inhibitrice de la noradrénaline via les récepteurs α_2 .

La sérotonine suit ensuite une cascade de réactions aboutissant au produit final : la mélatonine. Son activité fait l'objet de plusieurs produits indiqués dans les troubles du sommeil. La concentration de mélatonine subit un phénomène de variations dites circadiennes en suivant l'activité de la N-acétyl-transférase qui augmente particulièrement

pendant la nuit, et s'abaisse dans la journée. La lumière du jour inhibe la biosynthèse de mélatonine.

De par la diversité de ces récepteurs, et ses diverses localisations, la sérotonine coordonne plusieurs fonctions comme l'appétit, l'humeur, l'anxiété, le sommeil, la régulation endocrinienne et le contrôle des impulsions.

	Amygdale, Hippocampe, Septum	Striatum	Noyaux du raphé	Cortex	Hypothalamus
5HT1	✓	✓	✓	✓	✓
5HT2	✓	✓	✓	✓	✓
5HT3	✓		✓		
5HT4	✓	✓			
5HT5	✓		✓		
5HT6	✓	✓			
5HT7			✓		

Figure 13: Localisations cérébrales des récepteurs sérotoninergiques [36]

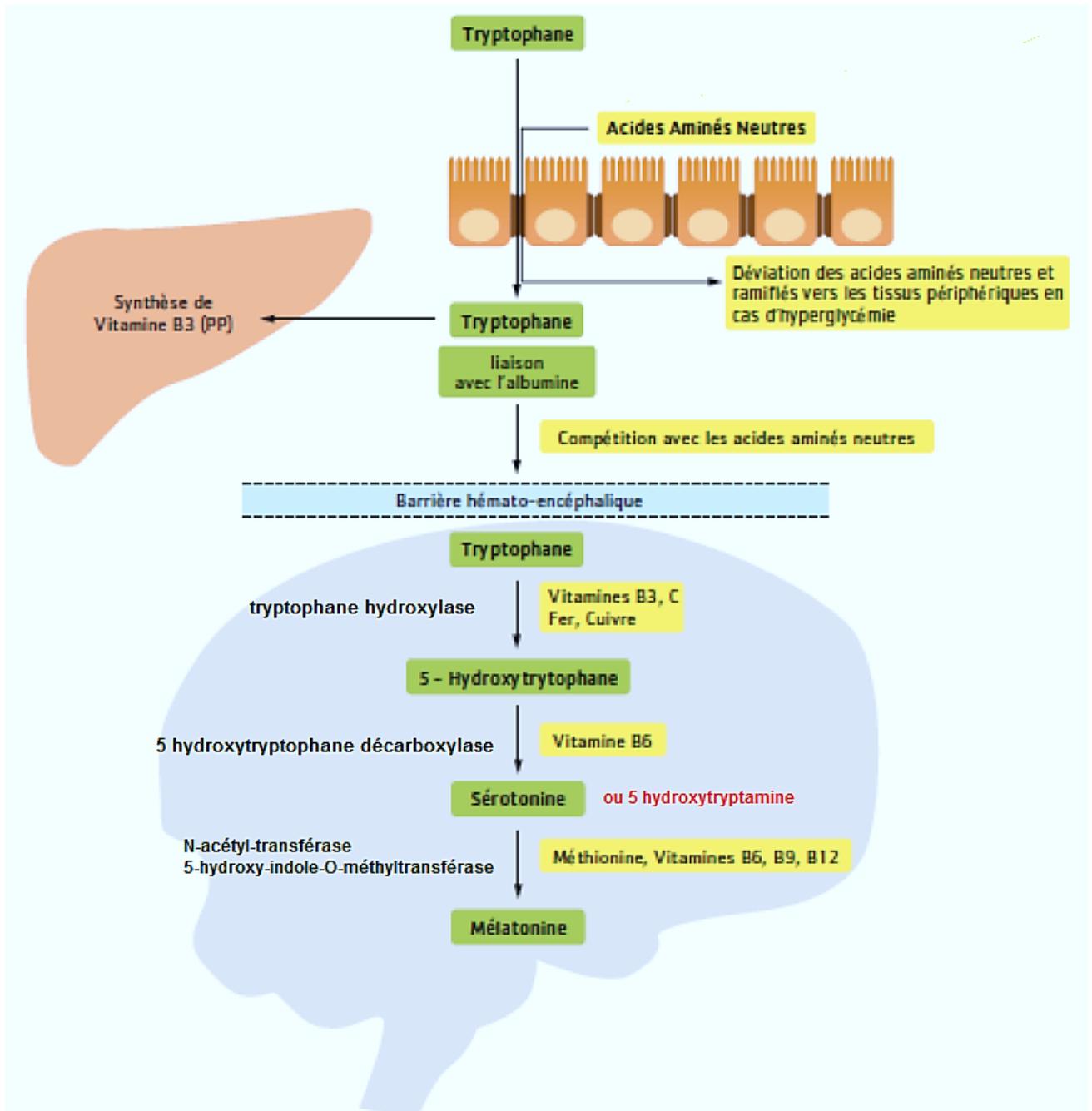


Figure 14: voies de métabolisation de la sérotonine
(Schéma adapté, disponible sur www.sante-et-nutrition.com)

La découverte de l'implication de la sérotonine dans les troubles anxieux est liée à la connaissance du mécanisme d'action des médicaments agissant sur le système sérotoninergique. L'administration de ces traitements se révèle en effet efficace sur les troubles anxieux. Aujourd'hui, les molécules de première intention du trouble anxieux sont les Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS).

Deux théories se complètent quant à l'implication de la sérotonine dans l'anxiété :

- **La théorie de l'excès de sérotonine**

L'un des phénomènes observé de façon quasi systématique lors de l'administration d'un antidépresseur tricyclique est le rebond d'anxiété, traduit par une anxiété aiguë. Ce phénomène est largement décrit par George et al. [37] L'effet thérapeutique attendu apparaît de façon retardée avec ces traitements et l'expression clinique première, consécutive à l'administration de tricyclique, peut être une anxiété aiguë. De façon analogue, la théorie de l'excès de sérotonine reposerait également sur le fait que les récepteurs post-synaptiques seraient hypersensibles et responsables des symptômes anxieux, ainsi, dès l'administration d'ISRS ou de tricycliques, la quantité trop importante de sérotonine dans la fente inter-synaptique entraînerait un effet anxiogène à court terme. Le traitement à long terme entraînerait une diminution des récepteurs et un effet anxiolytique retardé. Lors d'un TAG il a été mis en évidence que les taux urinaires d'un des métabolites de la sérotonine sont élevés, validant ainsi l'hypothèse de l'excès de sérotonine. [36]

- **La théorie du déficit de sérotonine**

De manière similaire à la théorie précédente, il est admis que les ISRS, en augmentant le niveau de sérotonine dans l'espace inter-synaptique, accentuent son effet thérapeutique. Le retardement de cet effet serait dû à une sur stimulation des récepteurs diminuant ainsi les décharges du raphé. Il faudrait attendre une sorte de régulation des récepteurs afin que les décharges du raphé reprennent correctement. De plus les ISRS bloquent la recapture de la 5-HT et permettent donc d'augmenter son débit, produisant ainsi un effet thérapeutique.

Graeff et al. [38] ont émis l'hypothèse que les diverses voies sérotoninergiques pourraient avoir des effets différents sur les comportements anxieux (ils pourraient être anxiogènes ou anxiolytiques) ceci en grande partie du fait de leur localisation au sein du cerveau. En effet, basée sur ces constats, la voie du raphé dorsal vers l'amygdale et le cortex augmenterait la peur conditionnée (telle qu'observée dans les phobies), et la voie du raphé dorsal vers la PAG atténuerait la réponse fight/flight. Plus récemment Johnson et coll. [39], ont observé qu'un groupe de neurones sérotoninergiques venant du noyau raphé dorsal ventrolatéral se projette dans la médulla ventrolatérale (où il inhibe la sensation de stress associée à l'activation du système sympathique) et dans la PAG (où il inhibe les réponses comportementales fight/flight).

Cette théorie du déficit en sérotonine pourrait aussi expliquer le manque d'efficacité des médicaments ISRS. En effet l'ISRS agit en inhibant la recapture de la sérotonine libérée dans la synapse. L'ISRS n'intervient pas dans la synthèse proprement dite de la sérotonine ainsi l'organisme doit être en mesure de la fabriquer lui-même. Or nous avons vu précédemment que la synthèse de la sérotonine provient d'une chaîne métabolique complexe directement en lien avec la nutrition car c'est elle qui apporte le L-tryptophane, précurseur de la sérotonine. Ainsi un déficit cérébral en sérotonine pourrait être en lien avec la résistance aux traitements ISRS. [37]

2. Le glutamate

Le glutamate (ou acide glutamique) est un acide aminé qui agit au niveau cérébral en tant que neurotransmetteur excitateur. Précurseur du GABA, il est synthétisé à partir du glucose puis de la glutamine sous l'action d'une enzyme mitochondriale, la glutaminase. C'est le principal neurotransmetteur des projections thalamo-corticales et l'un des plus importants de l'hippocampe.

Cette activité est exercée sur deux types de récepteurs [36] :

- les récepteurs ionotropes (canal ionique) (récepteurs NMDA et non-NMDA),
- les récepteurs métabotropes (couplés à une protéine G).

Certains médicaments agissant sur les récepteurs NMDA provoquent des symptômes psychotiques. Il a donc été admis que des anomalies des voies du glutamate peuvent être à l'origine de maladies psychiatriques. [40]

À l'heure actuelle, l'implication du glutamate dans l'anxiété est démontrée, et les différentes molécules potentiellement anxiolytiques sont encore au stade préclinique. L'effet anxiolytique est observé sur les récepteurs de type NMDA. Dans une étude réalisée par Pillay et al. [41], les molécules MK-801 et AP-7 sont anxiolytiques chez le rat. Les antagonistes des sites récepteurs de la glycine ont également montré un effet anxiolytique.

3. Le GABA

L'acide γ -aminobutyrique (GABA) est le principal neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central des mammifères. Il est synthétisé après décarboxylation à partir de l'acide glutamique. Le GABA est présent à haute concentration dans de nombreuses régions du cerveau (10 000 fois plus que les neuromédiateurs monoamines). Il est probablement le

récepteur le plus répandu dans le système nerveux, et il est estimé que près de 40% des synapses impliquent l'utilisation du GABA et de son récepteur. [36]

Ces derniers sont depuis de nombreuses années la piste privilégiée de recherches en matière de traitement luttant contre l'anxiété.

Deux principaux types de récepteurs sont identifiés comme interagissant avec le GABA :

- les récepteurs d'action rapide dits ionotropes (GABA-A et GABA-C)
- le récepteur d'action lente dit métabotrope, GABA-B.

L'ouverture du canal ionique induit un afflux d'ions chlore (Cl⁻) dans le neurone postsynaptique provoquant un état d'hyperpolarisation, qui réduit l'excitabilité neuronale ;

Son utilisation en pharmacologie est très variée et s'explique de par la présence de plusieurs sites de fixation à sa surface.

Les ligands potentiels de ces récepteurs sont :

- les benzodiazépines,
- les barbituriques,
- la progestérone,
- l'alcool

Le récepteur GABA-A est le type de récepteur présent de façon majoritaire dans le système nerveux central. Il est identifié dans plusieurs types de neurones pour son rôle de régulateur du tonus exciteur : glutamatergique, dopaminergique et sérotoninergique. Il comporte deux sous-unités α , deux sous-unités β et une sous-unité γ . Le GABA a pour habitude de se lier aux sous-unités alpha et bêta. Le ligand principal visant à lutter contre l'anxiété sous les benzodiazépines, se lie aux sous-unités α et γ . [42]

4. La noradrénaline

La noradrénaline est le principal neurotransmetteur du système nerveux central. Elle est produite à partir d'une hydroxylation de la dopamine par la dopamine β -hydroxylase. La synthèse de la dopamine se fait à partir d'un acide aminé la tyrosine qui est apportée par l'alimentation. La tyrosine est transformée par hydroxylation en L-dopa, qui à son tour est décarboxylée en dopamine.

Tyrosine → L-dopa → dopamine → noradrénaline → adrénaline

Les récepteurs à la noradrénaline sont ceux de l'adrénaline : les récepteurs de type α et β , chacun d'eux étant subdivisé en plusieurs sous-types.

Les récepteurs α_2 sont les plus impliqués dans les troubles anxieux. Ils sont à la fois pré- et postsynaptiques. Les récepteurs α_2 présynaptiques agissent comme des autorécepteurs qui inhibent la libération continue de la noradrénaline. Les récepteurs α_1 sont postsynaptiques et impliqués dans la régulation de la tension artérielle et l'éveil.

Les récepteurs β périphériques sont bien connus et interviennent dans les effets périphériques de l'anxiété : accélération du rythme cardiaque, tremblements, transpiration...) mais ne seraient pas impliqués dans l'expérience consciente de l'anxiété. Néanmoins lors d'un trouble de panique il y a un excédent de noradrénaline cardiaque, associée à l'augmentation de l'activité sympathique neuronale, ainsi il semble que l'activité importante de la noradrénaline dans le cœur soit liée au trouble de panique. Des études ont ensuite suggéré que l'hyperactivité sympathique était liée à une anxiété accrue; c'est en effet via la yohimbine, une molécule qui augmente le taux de noradrénaline cérébral que ce constat a pu être démontré. [36], [43]

2. Neurobiologie du sommeil

Les mécanismes de la veille et du sommeil sont étroitement liés et dépendent de réseaux neuronaux complexes et de nombreux neurotransmetteurs assurant l'influx nerveux entre ces neurones.

a) La veille

L'éveil dépend d'un réseau de neurones présent dans l'hypothalamus et le bulbe rachidien constituant « le système d'éveil ». Ces neurones communiquent entre eux grâce à plusieurs neurotransmetteurs : l'acétylcholine (ACh), le glutamate (Glu), la sérotonine (5-HT), la dopamine (DA), la Noradrénaline (NA) et l'histamine (HA). Chacun de ces systèmes de neurones serait en relation avec différents type d'éveil. Par exemple le système histaminergique correspondrait à l'état de veille en rapport avec la motivation tandis que les systèmes noradrénergiques et sérotoninergiques seraient en rapport avec les activités cognitives (attention, mémoire, apprentissage) et la perception des situations de stress et d'angoisse.

Une fois activé le système d'éveil va être entretenu grâce aux stimulations internes neuronales mais aussi externes (lumière, bruits, émotions, température...). Le sommeil dépend également de ces stimuli externes qui devront diminuer afin de former un contexte favorable à l'endormissement c'est-à-dire moins de bruit, de lumière, de tensions psychiques et émotionnelles, d'excitants...tout ce qui est nécessaire pour bien dormir. Néanmoins l'arrêt de ces stimulations externes n'est pas suffisant pour déclencher le sommeil. [44]

b) Le sommeil

Le système d'éveil va jouer un rôle clé dans la phase d'endormissement et ceci en particulier via la sérotonine. La sérotonine (5-HT) est un neuromédiateur à double fonction, ayant un rôle aussi bien dans l'éveil que dans le sommeil. En effet au cours des années 1970, la lésion des neurones du raphé (siège de nombreux neurones à 5-HT) entraîne une insomnie prolongée ainsi qu'une baisse de la 5-HT cérébrale ; de plus le blocage de la tryptophane hydroxylase (enzyme clé dans la synthèse de la sérotonine) provoque également une insomnie prolongée. L'administration systémique du précurseur direct de la sérotonine le 5-HTP restaure le taux de sérotonine avec réapparition du sommeil dans un délai d'environ une heure. Suite à ces observations la sérotonine a été considérée comme étant « l'hormone du sommeil ». Cependant cette théorie s'est vue évoluer début les années 2000 après qu'il est été montré que l'activité des neurones 5-HT était maximale pendant l'éveil et diminuait progressivement jusqu'à s'arrêter pendant les différentes phases du sommeil. [45], [46] Ainsi, il a été proposé que ce neuromédiateur induise pendant l'éveil la synthèse de substances facilitatrices du sommeil au niveau de la région préoptique de l'hypothalamus antérieur, ces substances une fois synthétisées et libérées permettraient la mise en jeu des effecteurs du sommeil lent. D'autre part, l'adénosine (Ad), produit de dégradation de l'adénosine triphosphate (ATP) qui s'accumule dans le cortex pendant la veille va inhiber les systèmes cholinergiques d'éveil (via les récepteurs de l'adénosine A1) et stimuler le système d'endormissement (récepteurs de l'adénosine A2). La caféine et la théophylline sont des antagonistes des récepteurs de l'adénosine, ils empêchent donc l'endormissement. Ce système dit « anti-éveil » déclencherait le sommeil avant l'épuisement de l'organisme, à un moment précis des 24 heures indiqué par l'horloge biologique située au niveau des noyaux suprachiasmatiques de l'hypothalamus. Ce rythme endogène est entraîné par l'alternance jour/nuit. La synchronisation des rythmes circadiens se fait notamment via la mélatonine.

Ces observations permettraient d'expliquer que la profondeur et la durée du sommeil soient directement dépendantes de la durée et de la qualité de l'éveil qui le précède (processus homéostatique).

c) La mélatonine

La mélatonine est une neurohormone produite par la glande pinéale, sa sécrétion se fait principalement pendant la nuit et s'étale sur environ dix heures avec un pic aux alentours de 3 à 4h00 du matin. Elle dérive directement de la sérotonine après deux étapes de transformation biochimique. Les récepteurs à la mélatonine sont au nombre de deux, MT1 et MT2 et retrouvés au niveau du système nerveux central. Par l'intermédiaire de la mélatonine, la glande pinéale informe le cerveau sur les durées relatives des heures d'obscurité et d'éclairage sur une période de 24 h, mais aussi pendant l'année (cycle saisonnier). Elle constituerait un synchronisateur endogène capable de stabiliser, renforcer ou maintenir les rythmes circadiens et s'impose dans la régulation de certaines fonctions physiologiques comme la température corporelle. En effet la sécrétion de mélatonine contribue à renforcer la baisse nocturne de la température, facilitant ainsi l'endormissement [47]. Quant à l'effet hypnotique de la mélatonine, les résultats ne sont pas évidents à analyser, d'une part car la sécrétion de mélatonine présente une grande hétérogénéité d'un individu à l'autre, environ 5% ont une sécrétion très discrète voire exceptionnellement absente et ceci sans conséquence évidente sur la qualité de leur sommeil. D'autre part, l'étude des effets sur le sommeil de la suppression de mélatonine par la lumière est impossible à réaliser, puisque l'administration de la plage lumineuse nécessite de réveiller les sujets. Enfin, le dosage urinaire de la sulfatoxymélatonine (catabolite majeur éliminé dans les urines) sur diurèse fractionnée (par tranche de 3 ou 4 heures) ou le dosage de la mélatonine salivaire constitue une approche non invasive pour évaluer la sécrétion de mélatonine, mais, les recueils de ces échantillons biologiques nécessitent de réveiller les sujets. [47] Malgré tout devant le couplage précis entre l'augmentation endogène de la sécrétion de mélatonine et l'entrée en phase d'endormissement il a été proposé que la mélatonine participe à la régulation du cycle veille/sommeil par inhibition des systèmes d'éveil [48].

Ainsi veille et sommeil sont étroitement liés et dépendant l'un de l'autre, la régulation de ce cycle est possible grâce à un équilibre entre de nombreux systèmes (Figure 15). Le noyau suprachiasmatique est le siège de l'horloge biologique, il est réglé sur 24 heures par l'alternance jour/nuit et les synchroniseurs endogènes comme la mélatonine. Il permet la mise en veilleuse des systèmes d'éveil et est responsable de l'organisation circadienne (sur 24 heures) de nos états de vigilance. L'éveil est entretenu par les stimulations externes de l'environnement et au niveau interne via les systèmes neuronaux. L'endormissement est déclenché par le système anti-éveil, stimulé par la sérotonine (5-HT).

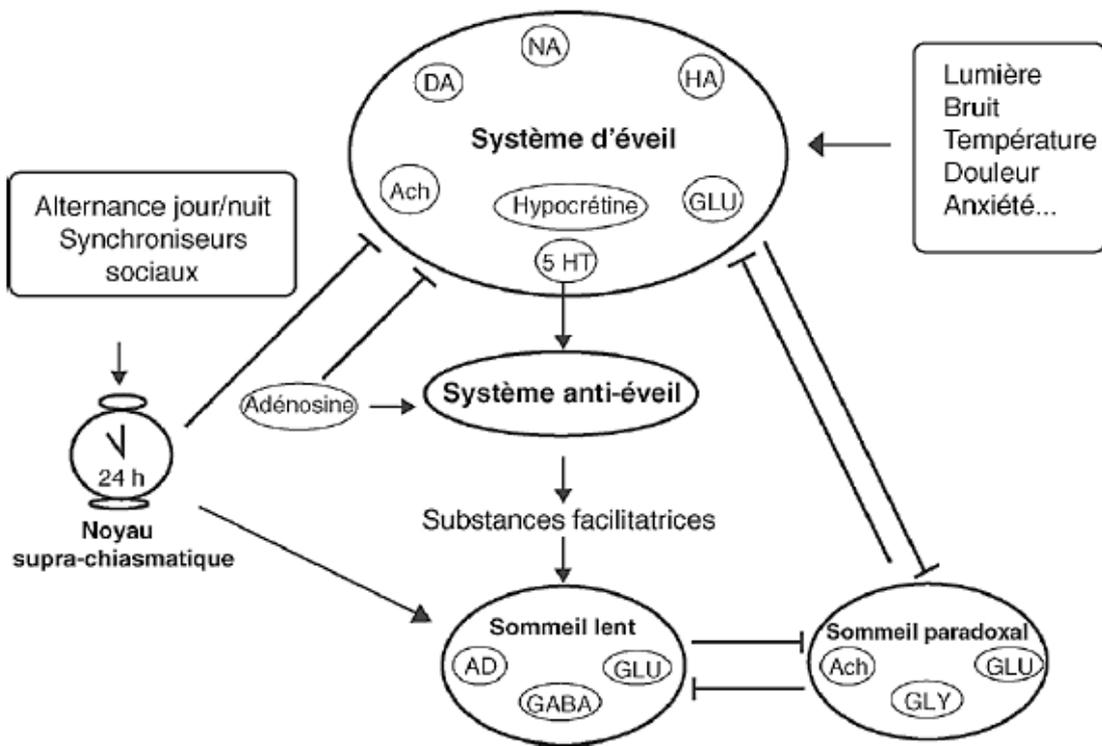


Figure 15: Régulation du cycle veille/sommeil [39]

Le cerveau est le siège d'un réseau de communication complexe capable de réguler aussi bien le fonctionnement de notre organisme que notre conscience et nos comportements. Ceci dépend en grande partie des différents neuromédiateurs présents au sein des diverses structures cérébrales. En quantité suffisante ils permettent à l'organisme de fonctionner de façon optimale aussi bien sur le plan physique que psychique. Un même neurotransmetteur peut avoir plusieurs fonctions c'est le cas par exemple de la sérotonine. Elle intervient lors du contrôle des émotions et particulièrement dans l'anxiété mais elle joue également un rôle dans la régulation du cycle veille/sommeil.

Les personnes souffrant de troubles anxieux et de troubles du sommeil peuvent présenter des déficits en neuromédiateurs et particulièrement en sérotonine. En consultation, le médecin va tenter de définir si ces troubles peuvent être en lien avec le statut micronutritionnel du patient.

C. La consultation en micronutrition

L'Institut Européen de Diététique et Micronutrition (IEDM) est une association de professionnels de santé fondée en 1997 selon la loi 1901 présidée par le Dr Didier Chos. Elle a pour but de développer l'information et la formation en diététique et micronutrition auprès du grand public et des professionnels de santé. C'est un organisme de formation non agréé de l'Etat. L'IEDM propose de nombreuses formations, stages ainsi que des diplômes universitaires dans les universités de Bourgogne, Poitiers et Dijon encadrés notamment par les Dr Chos, Coudron, Benedetti et Riché auteurs de plusieurs ouvrages en diététique et micronutrition. Au vu de ces différents partenariats, on peut supposer que des conflits d'intérêts pourraient remettre en cause l'impartialité de l'IEDM.

Nous allons donc nous intéresser en détail à la consultation en micronutrition telle qu'elle est présentée par l'IEDM ainsi qu'aux différents outils diagnostiques qu'il met à disposition pour les professionnels de santé. (L'ensemble des questionnaires décrits ci-après sont disponibles sur le site de l'IEDM : <http://www.iedm.asso.fr/>).

1. Comment se déroule une consultation en micronutrition ?

Le médecin va dans un premier temps essayer d'identifier l'origine des perturbations de santé. Pour renforcer son écoute et préciser les symptômes, il peut s'aider d'outils de diagnostic, comme par exemple ceux mis au point par l'IEDM. Des questions très simples sur l'alimentation et le comportement nutritionnel vont tenter de repérer d'éventuels déséquilibres alimentaires. Une enquête plus précise mettra en évidence les troubles évoqués spontanément ou ignorés. Une enquête sur les traitements médicamenteux en cours sera également nécessaire pour mettre en évidence d'éventuelles interactions médicaments-micronutriments. Les résultats obtenus peuvent parfois justifier une exploration biologique complémentaire. La durée de la consultation varie de 30 minutes à une heure.

2. Les outils de la consultation

a) Les questionnaires

1. Le Questionnaire Alimentaire (QA) (Annexe 1)

Il s'agit d'un relevé de l'alimentation du patient, sur une journée et sur une semaine. Ce questionnaire a plusieurs objectifs, dont le principal est pédagogique :

- Il permet au patient de repérer la surconsommation ou la sous consommation d'une famille d'aliments.
- Il permet de préciser les habitudes alimentaires, en ajustant la consommation quotidienne et en la comparant au déclaratif de la consommation hebdomadaire.
- Une fois l'ajustement des portions quotidiennes réalisé, on peut commencer à visualiser avec le patient sa pyramide alimentaire sur 1 journée ; en pratique si l'alimentation est correctement équilibrée cette pyramide forme « un triangle » comme présentée en Figure 1 en première partie.

Dans ce questionnaire chaque aliment appartient à un groupe défini ex : laitages, protéines, produits céréaliers... et à chaque quantité d'aliment présent dans l'assiette sera attribué une portion ex : dans le groupe des laitages, 1 portion équivaut à : 1 bol de lait = 1 yaourt = 1 part de fromage (1/8 camembert).

L'enquête alimentaire est un des éléments pour évaluer le statut nutritionnel du patient, dans le but de détecter d'éventuels comportements alimentaires à risques pouvant entraîner un déficit d'apport en certains micronutriments. Toutefois, elle présente certaines limites. En effet, elle est soumise aux aléas des réponses à l'interrogatoire qui peuvent être volontairement ou involontairement incomplètes selon l'individu et qui sollicitent la mémoire du patient. De plus, les quantités sont parfois difficiles à estimer de façon précise. Le risque peut être de surestimer des prises alimentaires réduites ou au contraire de sous-estimer des prises importantes. Afin, que le patient soit le plus honnête possible concernant ses habitudes alimentaires, un climat de confiance devra être instauré au préalable et dénué de tout jugement.

L'alimentation ne conditionne pas à elle seule le statut micronutritionnel d'un individu, ainsi d'autres informations seront nécessaires pour établir un lien, et émettre des hypothèses.

2. Le Dépistage de Déficience Micronutritionnelle (DDM) (Annexe 2)

Les déséquilibres alimentaires et les déficits micronutritionnels peuvent entraîner des difficultés de fonctionnement au sein de notre organisme. Ces difficultés se traduisent par un certain nombre de symptômes qui représentent des troubles fonctionnels.

Selon l'IEDM, le DDM va permettre de classer ces troubles fonctionnels et de scorer les différentes perturbations. Ainsi « A » désigne les troubles de l'humeur et la fatigue, « B » les troubles fonctionnels digestifs, « C » les troubles ostéo-articulaires, « D » les troubles infectieux, « E » les troubles cutanés et « F » les troubles circulatoires

Chaque rubrique comprend en moyenne 6 questions cotées de 0 à 3 ; on obtient donc un score A, un score B, C, D, E ou F. Les scores peuvent être regroupés entre eux afin que le médecin puisse établir un diagnostic fonctionnel de perturbation dans un ou plusieurs des quatre maillons de l'organisme :

- L'interface digestive avec le microbiote
- La protection cellulaire
- La communication cellulaire
- Les neurotransmetteurs nécessaires au bon fonctionnement de notre cerveau. .

3. Le questionnaire DNS (Dopamine – Noradrénaline – Sérotonine) (Annexe 3)

Le questionnaire D.N.S est utilisé par l'IEDM comme un questionnaire fonctionnel de l'humeur. Notre humeur, nos comportements, nos pensées et nos émotions sont largement influencés par les neurotransmetteurs (sérotonine, noradrénaline et dopamine) présents au sein de notre cerveau.

La synthèse de ces trois neurotransmetteurs dépend en partie des apports nutritionnels en certains acides aminés et micronutriments. Malheureusement, leur synthèse peut être insuffisante en raison d'apports alimentaires insuffisants, d'une mauvaise assimilation au niveau digestif, ou d'un besoin augmenté de l'organisme notamment en cas d'infections ou de stress.

L'IEDM a conçu ce questionnaire en se basant sur le fait que si un de ces neurotransmetteurs commence à être déficient, rapidement certains symptômes sont susceptibles d'apparaître.

Pour chaque neurotransmetteur, 10 questions sont posées avec une cotation 0, 1, 2, 3.

- 0 : symptôme absent
- 1 : symptôme modéré
- 2 : symptôme gênant
- 3 : symptôme très gênant

4. Le questionnaire QVD (Questionnaire de Vulnérabilité Digestive) (Annexe 4)

Le QVD va se focaliser sur l'interface digestive, et permettre de suspecter :

- L'existence d'une augmentation de la perméabilité intestinale.
- La présence d'une intolérance alimentaire.
- Une perturbation digestive
- Un terrain atopique

De plus, le score global du QVD permet d'évaluer l'importance de la perturbation, et d'anticiper sur le temps qu'il faudra consacrer à la restauration de l'équilibre de l'écosystème intestinal, nécessaire à l'assimilation des nutriments par l'organisme.

Le Q.V.D comprend 4 rubriques de questions à faire remplir par le patient :

- Les antécédents familiaux : SCORE A
- Les antécédents personnels : SCORE B
- Les perturbations fonctionnelles : SCORE C
- Les pathologies actuelles : SCORE D

5. Le questionnaire HAD (Annexe 5)

L'échelle HAD (Hospital Anxiety and Depression Scale) a été mise au point par Zigmond et Snaith [49] en 1983 dans le but de fournir aux professionnels de santé un test de dépistage des troubles anxieux et de la dépression et d'en évaluer ainsi la sévérité. Elle comporte 14 items cotés de 0 à 3. Sept questions se rapportent à l'anxiété (total A) et sept autres à la dimension dépressive (total D), permettant ainsi l'obtention de deux scores (note maximale de chaque score : 21).

Pour dépister des symptomatologies anxieuses et dépressives, l'interprétation suivante peut être proposée pour chacun des scores (A et D) :

- 7 ou moins : absence de symptomatologie
- 8 à 10 : symptomatologie douteuse
- 11 et plus : symptomatologie certaine

6. Questionnaire de Horne et Agenda du sommeil (Annexes 6 et 7)

L'estimation du chronotype (sujet du matin, sujet du soir) grâce à un questionnaire va fournir des informations sur les caractéristiques circadiennes du cycle veille/sommeil d'un patient. Ces informations vont permettre au clinicien de mieux appréhender les besoins de sommeil du patient ainsi que les troubles du sommeil liés à certains chronotypes. Elles vont éclairer les données obtenues sur l'hygiène du cycle veille/sommeil, l'addiction aux substances éveillantes, ainsi que sur la comorbidité ressentie, en particulier l'humeur et l'anxiété.

L'agenda du sommeil est un outil simple, peu coûteux qui permet de diagnostiquer les troubles du rythme circadien du sommeil (TRCS). Une analyse visuelle de l'agenda permet de déterminer simplement l'organisation (horaires, durée, etc.) du sommeil jour après jour. Pour cela, le sujet doit consigner l'heure de coucher, l'heure d'extinction des lumières, les périodes de sommeil nocturne, l'heure de réveil matinal, l'heure de lever, les périodes de sommeil diurne (sieste). La durée de l'agenda doit se faire au moins sur trois semaines pour avoir une bonne évaluation des horaires du sommeil pendant les jours de travail et de repos. Une analyse quantitative du sommeil peut être effectuée, mais elle impose une bonne compliance du sujet et surtout une bonne perception de son sommeil. Dans le rythme veille-sommeil irrégulier, on note de nombreuses siestes et un sommeil entrecoupé de longs éveils. L'agenda du sommeil permet aussi de confirmer une mauvaise hygiène de sommeil (heures de coucher et de lever irrégulières) et un syndrome d'insuffisance de sommeil (une dette de sommeil pendant les jours de travail compensée par un allongement considérable de la durée du sommeil pendant les jours de repos).

Le questionnaire de matinalité/vespéralité élaboré par Horne est actuellement le plus utilisé pour estimer le chronotype chez l'adulte. Ce questionnaire est proposé par l'AASM (American Academy of Sleep Medicine). Il est composé de 19 questions portant sur les préférences de vie (activité, cycle veille/sommeil, repas), l'état de fatigue et somnolence à certain moment de la journée. Le score total du questionnaire peut varier entre 16 et 86.

Un score inférieur à 42 identifie les sujets du soir et un score supérieur à 58 identifie les sujets du matin. Les deux chronotypes extrêmes sont identifiés lorsque le score est inférieur à 31 (sujet nettement du soir) et supérieur à 69 (sujet nettement du matin). Comme ce questionnaire est très sensible à l'âge une classification adaptée a été proposée aux sujets de 44 à 58 ans : un score inférieur à 53 identifie les sujets du soir et un score supérieur à 64 identifie les sujets du matin. Les deux chronotypes extrêmes sont identifiés lorsque le score est inférieur à 47 (sujet nettement du soir) et supérieur à 69 (sujet nettement du matin).

La détermination du chronotype des patients est une donnée importante à prendre en compte dans l'évaluation d'une plainte de sommeil. Cette détermination subjective par les patients est habituellement satisfaisante, surtout si le patient présente un chronotype extrême. L'usage de questionnaires permet une meilleure quantification du chronotype mettant par exemple facilement en évidence l'effet de l'âge et des troubles psychologiques sur le chronotype. [50], [51]

7. Les questionnaires officinaux (annexes 8, 9, 10)

L'IEDM met également à disposition un ensemble de questionnaires simples et concis soit disant spécialement réalisés pour les officines. Parmi ces questionnaires on retrouve le questionnaire fonctionnel (Annexe 8) qui permettrait d'établir l'état général du patient, un questionnaire digestif (Annexe 9) qui permettrait au pharmacien de repérer un éventuel déséquilibre du microbiote intestinal. Enfin un questionnaire sérotonine (Annexe 10) qui serait à proposer face à des patients se plaignant de stress, d'anxiété, d'irritabilité ou encore de troubles du sommeil.

Si l'idée d'élaborer des questionnaires dans le but d'aider les professionnels de santé est intéressante, faut-il encore qu'ils soient fiables c'est-à-dire qu'ils aient fait l'objet d'études approfondies attestant de leur efficacité et donc de leur intérêt. Or à ma connaissance, aucun de ces questionnaires (hormis le questionnaire HAD, de Horne et l'agenda du sommeil) n'ont fait l'objet de publications scientifiques. Si le médecin suspecte un déficit micronutritionnel chez le patient, des analyses biologiques complémentaires doivent être effectuées afin de confirmer le diagnostic.

b) Les explorations biologiques

Les dosages biologiques permettent de mesurer la concentration d'une substance dans un liquide de l'organisme. Ainsi, ils permettent de confirmer ou réfuter ce que la première phase a mis en exergue. Ils peuvent également contribuer à mesurer l'impact du changement alimentaire et de la complémentation proposés par le médecin.

Parmi les explorations biologiques couramment utilisées on retrouve:

- Les dosages pour préciser les déficits : fer, iode, vitamine D, sélénium, le coenzyme Q10...
- Les dosages pour évaluer le niveau de perturbation digestive : défensines 2, calprotectine, IgA sécrétoires,
- Les évaluations du stress oxydatif : la SOD, la GPX, les anticorps anti-LDL oxydés...
- L'évaluation des acides gras associés aux phospholipides des membranes érythrocytaires.
- L'évaluation des déficits en neurotransmetteurs : dosage des catabolites urinaires représentatifs de la production quotidienne

Dans le cadre des troubles anxieux et du sommeil, si un déficit en neurotransmetteurs est établi lors du bilan biologique, il est possible que celui-ci soit en rapport avec un statut micronutritionnel insuffisant.

III. Anxiété, troubles du sommeil : les micronutriments et substances nutritionnelles impliqués

La physiologie du cerveau implique au moins une quarantaine de nutriments: vitamines, minéraux, acides aminés et acides gras indispensables. Ces substances participent au bon fonctionnement du cerveau et évitent qu'il vieillisse prématurément. Si la variation des états d'humeur est due en grande partie à des événements de la vie, à des circonstances psychologiques, relationnelles ou sociales, l'adaptation à ces événements dépend, en dernier ressort, des neurotransmetteurs présents dans le système nerveux central et périphérique. L'équilibre de leur biosynthèse peut varier sous l'effet de facteurs génétiques (par l'intermédiaire de l'expression phénotypique de certains enzymes), de facteurs environnementaux mais aussi de facteurs nutritionnels [47]. Ceux-ci interviennent à différents niveaux dans la synthèse, la libération, la mobilisation et l'action des neuromédiateurs.

A. Intérêt des minéraux, oligoéléments, vitamines, acides gras et acides aminés.

1. Les Minéraux et Oligoéléments

a) Le Magnésium

Le capital magnésique (25g environ chez un adulte) se situe pour plus de la moitié dans l'os et pour un quart dans le muscle squelettique. Le reste se répartit dans l'ensemble de l'organisme, surtout dans le système nerveux. Son rôle est essentiel au sein de la cellule. Il constitue un stabilisateur des divers compartiments cellulaires. Il intervient par ailleurs dans tous les grands métabolismes : oxydoréductions, régulations ioniques. Le magnésium est nécessaire au fonctionnement de la pompe $\text{Na}^+/\text{K}^+-\text{ATP}$ à l'origine de la polarisation membranaire. Il inhibe les canaux cationiques et se comporte comme un antagoniste du calcium au niveau de ses mouvements membranaires ou de ses liaisons protéiques. Un excès de magnésium inhibe les mouvements transmembranaires du calcium, un déficit les favorise. Il en résulte [52], [3] :

- une inhibition de la transmission neuromusculaire par diminution de la libération d'acétylcholine
- un effet stabilisateur de membrane notamment au niveau des cellules du myocarde qui s'oppose à l'allongement de la durée du potentiel d'action pouvant être à l'origine de troubles du rythme
- une diminution de l'excitabilité neuronale
- un ralentissement de la conduction cardiaque par une moindre dépolarisation membranaire
- une inhibition de l'agrégation plaquettaire.

Le magnésium est impliqué comme cofacteur dans de nombreuses réactions enzymatiques différentes comme par exemple dans la synthèse, le stockage et la libération des neurotransmetteurs. Ainsi il est un cofacteur indispensable lors de la synthèse de sérotonine, un neurotransmetteur largement impliqué dans la gestion de l'anxiété et dans la régulation du cycle veille/sommeil. Le magnésium participe également à la formation puis à l'utilisation de l'ATP dans le métabolisme glucidique, lipidique, nucléique ou protidique. [53]

Le magnésium intervient également dans la transmission musculaire de l'influx nerveux et le stress. Durlach [54] a bien montré l'importance du magnésium lors d'une réaction de l'organisme à un stress. Sous l'impulsion de l'adrénaline, l'entrée massive de calcium dans les cellules du système nerveux s'accompagne d'une fuite de magnésium, augmentant ainsi l'excitabilité neuromusculaire et de ce fait la vulnérabilité aux autres stimulations. Ceci génère un épuisement, c'est le cercle vicieux du stress. Le magnésium peut aussi agir en tant que neuroprotecteur capable de réguler la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique. Une relation entre les manifestations de réactions de stress comme l'anxiété et un déficit en magnésium (défini pour une concentration inférieure à 0,8 mmol / l dans le sang) a été rapportée par Tarasov et al. [55]

Dans notre pays, l'alimentation couvre difficilement les ANC, en effet d'après l'étude S.U.V.I.M.A.X, 77% des femmes et 72% des hommes ont des apports en magnésium inférieurs aux 2/3 des ANC. Jacka et al. [56] ont montré qu'il existait une relation inverse entre les apports en magnésium, l'anxiété et la dépression évaluée par le questionnaire HAD. Les besoins en magnésium sont évalués à 5 à 6 mg/kg/j et sont augmentés dans certaines situations physiologiques (Figure 16). [57]

Nourrissons	60 mg/j
1-3 ans	80 mg/j
3-6 ans	120 mg/j
6-10 ans	170 mg/j
Garçons de 10-14 ans	270 mg/j
Garçons de 14-18 ans	400 mg/j
Hommes ou femmes adultes et personnes âgées	350 mg/j
Filles de 10-14 ans	280 mg/j
Filles de 14-18 ans	300 mg/j
Femmes enceintes	390 mg/j
Femmes allaitantes	380 mg/j

Figure 16: ANC conseillés en magnésium dans des conditions physiologiques (selon l'INPES)

L'homéostasie du magnésium est assurée par trois systèmes : le rein, l'intestin grêle et l'os. Au niveau osseux seulement 33% du magnésium est interchangeable. La magnésémie est ainsi physiologiquement régulée et maintenue entre 0,75 et 1,4 mmol/L. Le magnésium se situe à plus de 98% au niveau intracellulaire, ce qui explique que la magnésémie ne soit pas un paramètre d'une fiabilité absolue pour juger de l'état de déplétion ou de réplétion en magnésium. Un dosage du magnésium érythrocytaire ou le test de charge en magnésium sont de meilleurs indicateurs d'un éventuel déficit en magnésium. Un dosage de la magnésurie des 24 heures peut être effectué afin de distinguer une origine digestive ou rénale. En effet une magnésurie supérieure à 24 mg/j chez un sujet hypomagnésémique traduit une perte rénale, alors qu'une magnésurie inférieure à 12 mg/j est en faveur d'une déplétion en magnésium d'autre origine, le plus souvent digestive. [58], [59]

Mais dans la pratique courante, ces examens ne sont pas réalisés ou très peu et le diagnostic est très souvent apporté lors de l'interrogatoire.

Les principaux signes cliniques retrouvés sont :

- des signes d'hyperexcitabilité neuromusculaire (crampes, hyperréflexie, spasmes, crises tétaniques...)

- des troubles neurologiques (vertiges, aphasie, dysphagie...) et du rythme cardiaque (allongement du QT, arythmies...)

- des troubles psychiques: nervosité, anxiété, dépression pouvant s'accompagner de troubles du sommeil, d'apathie...

Trois mécanismes principaux peuvent entraîner une perte magnésienne et une hypomagnésémie [59] :

- une diminution de l'absorption : diarrhées chroniques, manifestations inflammatoires chroniques de l'intestin comme la maladie de Crohn ou la rectocolite hémorragique.
- une perte rénale accrue pouvant être induite pas des médicaments : diurétiques thiazidiques et de l'anse, aminosides, cisplatine...
- une redistribution du magnésium du liquide extracellulaire vers les cellules notamment en cas d'alcalose respiratoire aiguë, d'insulinothérapie...
- D'autres mécanismes plus rares peuvent être impliqués

Une hypomagnésémie avérée (modérée : entre 0.5-0.65 mmol/l, sévère si inférieure à 0.5 mmol/l) est la seule indication retenue dans la prescription de magnésium par voie orale, pourtant toute une série de symptômes cliniques (vu ci-dessus) associée à un déficit cellulaire magnésien a été proposé comme indication à une complémentation orale en magnésium. Hélas le niveau de preuve étant faible, il n'y a aucune indication médicale démontrée à la prescription de sels (quel qu'en soit la nature) de magnésium. De ce fait, en l'absence de déficit avéré, les sels oraux de magnésium ont été déremboursés. Toutefois, on observe en pratique une large prescription du magnésium avec pour principale indication les troubles psychiques sans pour autant tenir compte des données physiologiques. Les recommandations médicales opposables de 1997 préconisent de ne doser le magnésium sérique ou globulaire que s'il existe de nettes perturbations cliniques et/ou biologiques, précisant que les circonstances dans lesquelles ce dosage est utile sont exceptionnelles : cirrhose décompensée, insuffisance rénale, syndrome de malabsorption intestinale, traitement diurétique prolongé à fortes doses, pancréatite aiguë. Ces recommandations précisent encore qu'il n'y a pas lieu de doser le magnésium sérique ou globulaire en cas de spasmophilie ou de symptomatologie clinique associant fatigue, hyperexcitabilité neuromusculaire et anxiété. Comment alors détecter les déficits avérés ? [58], [59]

Une étude réalisée chez le rat a permis de mettre en évidence l'effet du magnésium sur l'anxiété. Dans cette étude des rats ont subi une lésion cérébrale traumatique, une moitié a reçu du sulfate de magnésium dans les 30 minutes suivant la lésion et l'autre moitié servait de groupe témoin non traité. Le but de l'étude était d'évaluer l'incidence de la dépression

post-traumatique et de l'anxiété suite à la lésion. Les résultats montrent qu'au bout d'une semaine, l'incidence de la dépression post-traumatique/anxiété chez les animaux non traités est de 61% alors que les animaux traités par sulfate de magnésium ont une incidence de la dépression post-traumatique/anxiété de moins de 30%. [61] Poleszak et al. [62] ont mis en évidence les effets inhibiteurs du magnésium sur les récepteurs NMDA du glutamate conduisant ainsi à un effet antidépresseur et anxiolytique.

Une autre étude réalisée par De Souza M. [63] a permis de montrer que la prise de 200mg de magnésium associé à 50 mg de vitamine B6 durant cinq cycles menstruels diminuait significativement l'anxiété prémenstruelle chez la femme.

Un lien entre le statut en magnésium dans l'organisme et la qualité du sommeil a été établi par Nielsen FH et al. [64] mais les résultats de l'étude ne permettaient pas de mettre en évidence si un statut déficient en magnésium était une cause ou un effet d'un sommeil de mauvaise qualité. En 2012, Behnood A et al. [65] ont étudié l'effet de la prise orale de magnésium chez des sujets âgés souffrants d'insomnie. Les résultats montrent que la supplémentation en magnésium semble améliorer les mesures subjectives de l'insomnie comme le score ISI (questionnaires of insomnia severity index), l'efficacité du sommeil ainsi que la durée du sommeil et permettrait de diminuer le temps de latence du sommeil.

Une enquête réalisée en Ile-et-Vilaine s'est intéressée aux pratiques de prescription du magnésium chez 100 médecins généralistes. [58] Les questions qui leur ont été posées concernaient notamment : les pratiques de prescription et les connaissances sur le magnésium. Les résultats sont les suivant :

- 70 % des médecins ont affirmé que la prescription de magnésium présentait un intérêt dans leur pratique quotidienne alors que 26 % en prescrivaient sans en voire l'intérêt.
- Dans seulement 7% des cas, il s'agissait d'un renouvellement de la prescription d'un spécialiste, et dans 7 % des cas, d'une demande formulée par le patient.
- Parmi les médecins ayant répondu, 17 % ont affirmé qu'il n'y avait aucune anomalie biologique pouvant faire suspecter une carence magnésique.
- Seulement 4 % rapportent faire un dosage biologique avant la prescription et 4 % après, et 2 % évaluent la fonction rénale avant le traitement. Plus étonnant, seuls 2 médecins disent évaluer l'amélioration des signes cliniques après la cure.
- Seulement 46 médecins conseillent un régime alimentaire riche en magnésium en cas de suspicion de déficit magnésique, et parmi eux seuls 15,2 % recommandent un

régime spécifique seul en première intention et 71,75 % un régime associé au traitement médicamenteux.

- Les généralistes déclarent que leurs connaissances sur le magnésium viennent principalement des laboratoires pharmaceutiques et du cursus universitaire et hospitalier.

Bien qu'il s'agisse d'une petite enquête ne comportant que 100 médecins répondants, elle est intéressante et permet de soulever quelques interrogations. On peut noter que le niveau de connaissances sur l'hypomagnésémie, ses signes cliniques et son traitement est relativement faible et l'information en majeure partie faite par les laboratoires pharmaceutiques ce qui peut donner lieu à de véritables conflits d'intérêts. Le faible niveau de connaissance permet également de s'interroger sur certaines limites de l'enseignement universitaire. Il existe aussi un nombre non négligeable de prescriptions poussées par le patient lui-même, sans doute sous l'influence des médias mais aussi des forums internet. En règle générale les médecins préconisent un régime alimentaire favorisant les aliments riches en magnésium comme par exemple : les céréales complètes, les amandes, noix, noisettes, les lentilles, les crevettes, les moules, le cacao... Cependant il est étonnant de constater que seuls deux médecins suivent l'amélioration des signes cliniques après la prise de magnésium.

On retrouve différents sels de magnésium sur le marché pharmaceutique, malgré peu d'études comparatives entre ces différents sels, les sels organiques de magnésium (pidolate, lactate, aspartate, citrate, ascorbate, bicitrate, gluconate, glutamate...) sont mieux tolérés avec moins d'effet laxatif que les sels inorganiques (chlorure, carbonate, sulfate...). [66]

La posologie moyenne recommandée chez l'adulte est de 300 à 400mg/j avec un maximum toléré de 0.5 à 0.7 mmol/kg/j soit environ 750 à 1500 mg/j. L'avantage du magnésium est qu'il a une bonne sécurité d'emploi car en cas d'excès d'apport, le rein est capable d'augmenter son excrétion jusqu'à presque la totalité de la charge magnésique. La seule contre-indication à la supplémentation en sels de magnésium est l'insuffisance rénale.

Le magnésium peut interagir avec certains antibiotiques comme ceux de la famille des quinolones, aminosides et tétracyclines ainsi il est conseillé de le prendre à distance de ces médicaments (au moins 2h d'écart entre les prises). [58]

b) Le Sélénium

Sur le plan intracellulaire, il est le constituant des sélénoprotéines dont l'une des plus connue est la glutathion peroxydase (GPX). L'expression des sélénoprotéines sera différente selon les organes ou tissus, selon le statut en sélénium mais aussi la forme d'apport en sélénium. En cas de restriction en sélénium, les concentrations des sélénoprotéines sont diminuées avec cependant un maintien de certaines d'entre elles dans le cerveau. [67] La rétention préférentielle du sélénium par le cerveau en cas d'apports faibles, suggère qu'il joue un rôle important au sein de celui-ci. En effet, à terme si la déficience en sélénium perdure elle entraîne une diminution du renouvellement de certains neurotransmetteurs et notamment celui de la sérotonine.

Ainsi un faible statut en sélénium a été associé à une augmentation de l'incidence de la dépression et d'autres états d'humeur négatifs comme l'anxiété, la confusion et l'hostilité. [68] De plus, Benston et Cook. [69] ont montré que la prise de 100 µg de sélénium par jour pendant cinq semaines associée à une alimentation riche en sélénium permettait de diminuer l'anxiété et améliorait l'humeur. De la même façon la supplémentation en sélénium diminue l'anxiété chez des sujets âgés hospitalisés ainsi que chez des patients sous chimiothérapie. [70], [71]

En cas d'anxiété, la consommation d'aliments riches en sélénium est recommandée [67] :

Aliments	Portions	En Sélénium en µg
Noix du Brésil déshydratées	5 g (1 noix)	95
Huîtres	100 g	77-154
Thon en conserve	100 g	60-80
Abats dinde ou de poulet	100 g	58-60
Hareng de l'Atlantique	100 g	59
Palourdes	100 g	49
Champignons shiitakes séchés	36 g	49
Côtes de porc	100 g	48

L'efficacité d'absorption du sélénium est élevée (50 à 95%). Elle dépend de la forme d'apport du sélénium, du statut adéquat ou non en sélénium et de la présence ou non d'autres aliments. La sélénométhionine et le sélénate sont mieux absorbée que le sélénite. [67]

Les carences d'apport en micronutriments se rencontrent lorsque les apports alimentaires quotidiens sont très faibles et/ou que la qualité nutritionnelle des aliments est pauvre. En

effet, la teneur en sélénium des aliments que nous ingérons dépend directement de la qualité des sols où sont cultivés ces aliments. Ainsi selon les régions et les pays la teneur en sélénium des aliments est différente. D'une manière générale, on observe que les apports en sélénium dans les pays d'Europe du Nord ont considérablement diminué au cours des dernières décennies. Dans les années 1970, les apports permettaient de couvrir les besoins journaliers soit environs entre 50 et 70 μg par jour selon les individus, aujourd'hui ces apports ont diminués et sont estimés à 30 μg pour les femmes et 40 μg pour les hommes. Cela est vraisemblablement dû au fait que les pays d'Europe du Nord consomment davantage de blé cultivé en Europe que de blé importé des Etats-Unis et du Canada, qui contient jusqu'à 50 fois plus de sélénium que son équivalent européen. [72]

On utilise différentes techniques pour mesurer le taux de sélénium dans l'organisme. Parmi les différents marqueurs, le sélénium plasmatique et la GPX érythrocytaire restent actuellement les plus préconisés en biologie clinique. [73] Une concentration plasmatique en sélénium inférieure à 0.8 $\mu\text{mole/l}$ traduit une déficience modérée en sélénium, lorsque celle-ci devient inférieure à 0.15 $\mu\text{mole/l}$ on parle de carence en sélénium. [74]

Le recours à des compléments alimentaires est également possible mais doit nécessiter une certaine prudence notamment vis-à-vis des patients à fort risque de pré-cancer (fumeurs ou personnes exposées depuis de nombreuses années au tabagisme passif, homme ayant une PSA élevée...). En effet le sélénium en excès peut devenir pro-oxydant et augmenter l'incidence de certains cancers. Dans les compléments alimentaires disponibles sur le marché on retrouve principalement du sélénium issu des levures (levures séléniées), ces suppléments renferment des formes organiques de sélénium (sélénométhionine et sélénocystéine) qui sont bien absorbées par l'organisme, mais également du sélénite. [75]

Les symptômes cliniques les plus fréquents en cas d'intoxication orale au sélénium sont des signes cutané-phanériens avec chute de cheveux, blanchissement et fragilité des ongles, lésions érythémateuses de la peau et du cuir chevelu et des signes neurologiques centraux (épisodes convulsifs), périphériques (polynévrites). D'autres symptômes peuvent survenir comme des troubles gastro-intestinaux, une odeur alliacée de l'haleine et de la sueur, de la fatigue une irritabilité et un goût métallique. Ces signes apparaissent pour des apports journaliers très élevés (entre 3200 et 6700 $\mu\text{g/j}$), plus généralement jusqu'à 1000 $\mu\text{g/j}$, l'apport en sélénium n'entraînerait pas de signe clinique d'intoxication. [75]

La dose maximale de sélénium pouvant être utilisée dans les compléments alimentaires en France est de 50 μg . Une dose limite de sécurité de 150 $\mu\text{g/j}$ a cependant été proposée. Cette limite paraît assez basse lorsque l'on sait que les apports journaliers des finlandais sont de 100 à 200 $\mu\text{g/j}$ et qu'aux Etats-Unis le *Food and Nutritinal Board* a défini la dose

maximale tolérée à 300 µg/j (apports journaliers de l'alimentation inclus) et qu'elle est applicable aux femmes enceintes ou allaitantes. [67], [75] Néanmoins ces écarts des recommandations entre les pays, peuvent être justifiés par la différence des régimes alimentaires entre ces différentes populations.

2. Les vitamines du groupe B

Les vitamines B1, B6, B9 et B12 sont particulièrement reconnues pour jouer un rôle dans le bon fonctionnement du cerveau humain. Nous les détaillerons afin d'identifier leurs rôles respectifs, et voir si une supplémentation, dans des situations de troubles anxieux et du sommeil, paraît judicieuse ou non.

a) La vitamine B1

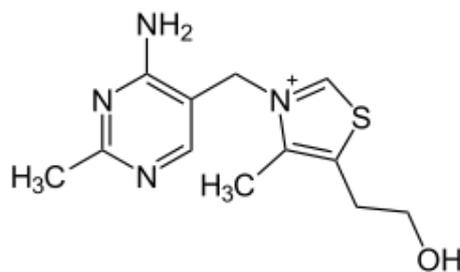


Figure 17: la vitamine B1

La vitamine B1 appelée également thiamine, est une vitamine hydrosoluble, précurseur de la thiamine pyrophosphate, coenzyme essentielle à certaines enzymes décarboxylases. Elle est particulièrement importante pour le cerveau car elle permet l'utilisation du glucose et assure donc la production d'énergie. Elle est l'une des vitamines dont les apports sont les plus insuffisants chez l'homme. [76] Des études effectuées en France dans les années 1990 par Hercberg et al. [77] dans le Val-de-Marne, ont permis d'évaluer les apports vitaminiques quotidiens et les taux sériques de certaines vitamines. Elles ont ainsi mis en évidence que 30 à 50% des femmes de moins de 50 ans avaient des apports en vitamine B1 inférieurs aux deux tiers des apports conseillés et que les taux sériques étaient inférieurs à la normale chez 20% des adultes. Les réserves de l'organisme étant très faibles, la surveillance du statut vitaminique est souhaitable en cas d'augmentation des besoins pour éviter l'apparition d'une

carence. Ces besoins augmentent pendant la grossesse et l'allaitement, en cas de malabsorption ou de diarrhée prolongée.

Les carences en vitamine B1 (dosage sérique de la forme active thiamine pyrophosphate < 70 nmol/l) sont bien connues chez l'alcoolique ainsi que dans certains régimes déséquilibrés, notamment à base de riz blanc (le riz complet contient de la vitamine B1 dans son enveloppe). Le déficit est quant à lui de plus en plus observé chez les personnes consommant de manière excessive des « fast-foods » ou des boissons gazeuses type sodas. Le mécanisme est simple : une surconsommation de glucides entraîne la surconsommation de la vitamine B1 par le cerveau et ainsi une diminution de son absorption. [74]

Selon Williams et coll. [78], une restriction prolongée et modérée en vitamine B1 exposerait à de l'anxiété, de l'agitation et de l'instabilité émotionnelle. Une carence en thiamine est responsable d'une pathologie nommée « le bériberi » caractérisée par une insuffisance cardiaque, des troubles neurologiques et une fatigue excessive. Bien que presque disparu des pays occidentaux, une épidémie de bériberi infantile a cependant été déclarée en 2004 en Polynésie française à Mayotte où La malnutrition est toujours présente. [79]

Cette vitamine paraît donc jouer un rôle important dans la prise en charge des patients, notamment lorsqu'une conduite alimentaire désorganisée y est associée. De plus, elle aurait un effet potentialisateur de l'acétylcholine.

Cette vitamine se trouve principalement dans les viandes (porc, produits tripiers), les œufs, les pois, haricots secs, lentilles et céréales complètes. L'apport quotidien recommandé pour un adulte est de 1 à 2 mg/j et de 1,6 mg/j pour les femmes enceintes et allaitantes. Un excès d'apport sera éliminé dans les urines. [78], [80]

b) La vitamine B6

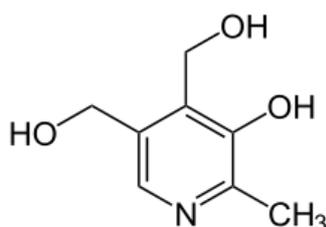


Figure 18: : la vitamine B6

Le terme « vitamine B6 » désigne six composés : le pyridoxal (PL), la pyridoxine (PN), la pyridoxamine (PM) et leurs dérivés phosphorylés respectifs, le pyridoxal-5'-phosphate (PLP), la pyridoxine-5'-phosphate (PNP) et la pyridoxamine-5'-phosphate (PMP). L'absorption se fait au niveau intestinal. Les formes majeures présentes dans les tissus animaux sont la PLP et la PMP. Les produits végétaux contiennent principalement la PN. Le PLP est le coenzyme le plus important pour le métabolisme, il intervient notamment comme coenzyme pour la phosphorylase glycogène, une enzyme qui catalyse la libération du glucose stocké sous forme de glycogène. Il est également coenzyme dans les réactions de glucogénèse.

Dans le cerveau la vitamine B6 intervient dans la synthèse de nombreux neurotransmetteurs directement impliqués dans la régulation de l'humeur et du sommeil. En effet, la synthèse de la sérotonine à partir du tryptophane est catalysée par une enzyme dépendant du PLP. Il facilite la conversion du 5-HTP en sérotonine, de la tyrosine en dopamine et norépinéphrine, ainsi que la production d'autres neurotransmetteurs, tels que l'histamine ou le GABA, impliqués dans la neurobiologie de l'anxiété et du cycle veille/sommeil. [81], [82]

La vitamine B6 étant présente dans de nombreux aliments, la carence alimentaire pure est rare. Le déficit en vitamine B6 résulte le plus souvent de la conjonction de plusieurs facteurs : une diminution des apports, une diminution de l'absorption intestinale, des interactions médicamenteuses qui perturbent le métabolisme de la vitamine B6 (imipramine, amitriptyline, phénothiazine, antimalariques ainsi que certains contraceptifs) et une augmentation des besoins. La consommation d'aliments riches en vitamine B6 peut tout de même être recommandée, parmi ces aliments on trouve : la viande, le poisson, la volaille, les abats, les céréales, les produits à base de soja, les noix, les lentilles, ainsi que certains fruits et légumes. Du fait de son importance en tant que cofacteur de nombreuses réactions métaboliques de l'organisme, un déficit en vitamine B6 peut avoir des répercussions sur de nombreuses fonctions de l'organisme et peut être associé à divers signes : cutanés, hématologiques et neurologiques. [82]

Parmi les signes neurologiques on retrouve :

- des troubles de l'humeur,
- des tendances dépressives,
- une anxiété,
- de la neurasthénie

Une étude réalisée au Japon [83] a montré que les personnes présentant des attaques de paniques et donc fortement sujettes à l'anxiété avaient de faibles taux sanguins en vitamine B6. Lors de cette étude a été émise l'hypothèse que cette déficience en vitamine B6 était

responsable d'une baisse de production de sérotonine à l'origine des attaques de paniques. Néanmoins il est bien précisé que des études complémentaires seraient nécessaires afin d'examiner précisément les effets de la vitamine B6 dans la prise en charge de ces troubles. Huang et al. [84] ont établi un lien entre l'apport alimentaire en vitamine B6 et la qualité du sommeil chez des sujets âgés de plus de 65 ans. Ils ont mis en évidence que les personnes ayant un sommeil de mauvaise qualité avaient des apports alimentaires inférieurs en pyridoxine par rapport à ceux ayant un sommeil de meilleure qualité.

Les apports en vitamines B6 dépendent de la teneur en protéines de la ration alimentaire. Ils ont été évalués, en moyenne, pour des rations protéiques de l'ordre de 100 g/24 h, à 1,25 mg. En France les ANC varient entre 0.3 et 2.2 mg/j selon l'âge et les situations physiologiques. La limite de sécurité en plus de l'apport alimentaire est de 5 mg/j en France. [82]

La vitamine B6 est aussi retrouvée dans de nombreux compléments alimentaires où elle est très fréquemment associée au magnésium. Martineau et al. [85] ont étudié l'impact de l'association magnésium-vitamine B6 par rapport à l'apport de magnésium et de vitamine B6 seul. Plusieurs paramètres cliniques ont été observés et notamment celui des troubles de l'humeur. Les résultats montrent une diminution de l'anxiété significativement plus importante chez les enfants ayant reçus l'association magnésium-vitamine B6 que chez ceux ayant reçus le magnésium ou la vitamine B6 seul. Plusieurs théories sont en cours sur l'intérêt de cette association, une en particulier souvent mise en avant par les laboratoires, attribuerait à la vitamine B6 un rôle de cofacteur facilitant la pénétration intracellulaire du magnésium. Cependant peu de documents sont référencés sur ce sujet, des études complémentaires sont à envisager afin de mieux identifier les mécanismes impliqués.

c) La vitamine B9

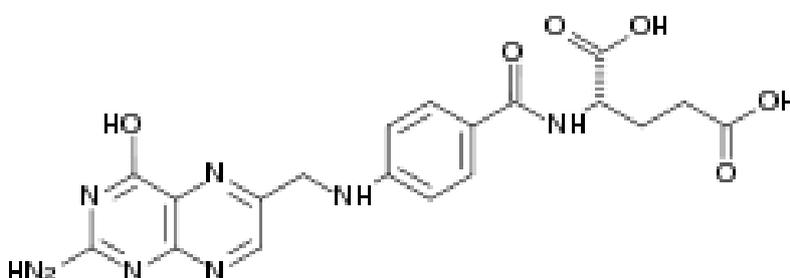


Figure 19: la vitamine B9

La vitamine B9, appelée aussi acide folique, est une vitamine hydrosoluble absorbée au niveau intestinal. Dans la cellule périphérique, les folates sont déméthylés grâce à la vitamine B12 puis transformés en dihydro- et tétrahydrofolates (DHF, THF), seuls composés actifs. Le THF intervient dans la synthèse des acides nucléiques de l'ADN et l'ARN, mais aussi dans la synthèse des acides aminés tels que la méthionine, l'histidine et la sérine. Ainsi l'acide folique a deux rôles principaux, dans l'hématopoïèse et dans le fonctionnement du système nerveux.

Dans les pays industrialisés, la carence d'apport en folates est relativement rare mais peut encore s'observer en cas de régimes carencés ou d'alimentation déséquilibrée de type « fast-food ». Certains médicaments comme les inhibiteurs de la dihydrofolate-réductase ou certaines pathologies intestinales peuvent également être responsable d'une carence (folates plasmatiques < 3 ng/ml). [86]

Outre la supplémentation en acide folique dans les situations d'anémie et de grossesse, plusieurs études ont établi un lien entre un taux d'acide folique bas et l'augmentation du risque de dépression et de phénomène anxieux. De plus il semblerait que la supplémentation en acide folique permettrait une meilleure réponse aux traitements antidépresseurs. La supplémentation en acide folique tient également une fonction dans le maintien de la production des neurotransmetteurs. [87], [88], [89], [90]

La vitamine B9 est une vitamine importante au sein de l'organisme puisqu'elle agit sur [91] :

- l'asthénie,
- les baisses de capacité de mémorisation et de concentration,
- les troubles du sommeil,
- les phénomènes dépressifs,
- les états de démence.

Les besoins en vitamine B9 chez l'adulte varient entre 300 et 400 µg/j selon l'âge et les situations physiologiques. En règle général une alimentation équilibrée voir enrichie en aliments riches en vitamine B9 suffit à rétablir les besoins. La vitamine B9 est présente dans de nombreux aliments et particulièrement abondante dans :

- le foie (bœuf, poulet),
- les légumes verts foncés (épinard, choux de Bruxelles, chou vert, haricots verts, avocat, laitue, mâche, fenouil, concombre,...),
- les légumineuses (lentilles, pois chiches, soja, haricots en grains...),
- les levures (levure de bière),

- les céréales complètes, les autres légumes (asperges, champignons, betteraves, carottes, pommes de terre, endives,...),
- les fruits (banane, orange, framboise...),
- les fruits secs (noix)...

Attention cependant au mode de conservation et de cuisson de ces aliments car l'acide folique est sensible à l'air, à la lumière et à la chaleur, surtout en milieu aqueux, l'ébullition en détruit donc une grande partie. Un excès en vitamine B9 est assez rare puisqu'il amène automatiquement une augmentation du débit urinaire et donc de son élimination, mais il peut tout de même y avoir surtout à des doses massives des troubles digestifs, une irritabilité voir des confusions mentales, des perturbations du sommeil et des allergies. [86]

d) La vitamine B12

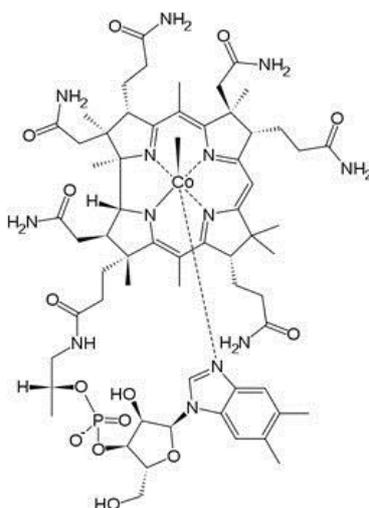


Figure 20: la méthylcobalamine

Les cobalamines (Cbl) anciennement dénommées vitamine B12, sont un groupe de composés ayant la même structure de base, un noyau corrine avec au centre un atome de cobalt (Co) lié à une base spécifique et à différents radicaux : nitrile (cyanoCbl), hydroxyle (hydroxoCbl), méthyl (méthylCbl) et 5'-déoxyadénosyl (adénosylCbl).

La CyanoCbl et l'hydroxoCbl sont des dérivés oxydés et stables d'où leur utilisation en thérapeutique. La méthylCbl et l'adénosylCbl sont les deux coenzymes actifs, mais ce sont des formes réduites instables. [92]

Les cobalamines sont synthétisées à partir de micro-organismes présents dans la flore digestive des herbivores, notamment chez les ruminants. Chez l'homme, l'origine des cobalamines étant exclusivement alimentaire, elles sont essentiellement apportées par des

protéines d'origine animale (surtout le foie, la viande, les poissons) auxquelles elles sont fortement liées. Attention cependant à la cuisson des aliments, en effet les cobalamines sont sensibles à la chaleur ainsi les aliments riches en vitamine B12 ne doivent idéalement pas être trop cuits. [93] Après ingestion, les cobalamines sont ensuite libérées dans l'estomac sous l'effet de l'acidité gastrique et de la pepsine pour se lier à nouveau à des glycoprotéines : le facteur intrinsèque (FI) et les protéines R gastriques.

Le FI sécrété par les cellules pariétales gastriques se lie spécifiquement aux cobalamines ; il est indispensable à l'absorption intestinale des cobalamines au niveau de l'iléon distal. Les protéines R ont une affinité pour les Cbl à pH acide, cette affinité diminuant à pH neutre. Les Cbl liées aux protéines R sont ensuite libérées dans le duodénum par les enzymes pancréatiques et viennent secondairement se fixer au FI non complexé à des Cbl. Seules les cobalamines absorbées vont circuler dans le sang, liées à une protéine spécifique des Cbl la transcobalamine. Cette protéine de transport est nécessaire à la pénétration des Cbl dans les cellules utilisatrices.

Les besoins quotidiens en Cbl sont compris entre 2 et 5 µg, les réserves hépatiques (> 1,5 mg) et l'existence d'un cycle entéro-hépatique, expliqueraient le délai de 5 à 10 ans entre l'installation d'un déficit en vitamine B12 et l'apparition de manifestations cliniques. [94]

Les principaux rôles des Cbl sont [95]:

- cofacteur, avec la pyridoxine (vitamine B6) et l'acide folique (vitamine B9), de la conversion de l'homocystéine en méthionine.
- cofacteur exclusif de la conversion de l'acide méthylmalonique (AMM) en succinate
- intégrité structurelle et fonctionnelle de la myéline ;
- hématopoïèse ;
- fonction neuronale (rôle dans l'intégrité du système nerveux) ;
- synthèse de l'ADN.

Une forme de vitamine B12 va nous intéresser en particulier c'est la méthylCbl. La principale réaction qui la met en jeu comme coenzyme est la méthylation de l'homocystéine en méthionine. (Figure 21)

L'homocystéine est un AA soufré. Sa synthèse endogène relève d'un processus intracellulaire complexe qui se déroule dans le compartiment cytoplasmique à partir d'un AAE : la méthionine. En effet, la méthionine de l'alimentation est transformée en présence d'ATP en S-adénosyl-méthionine (SAM). La SAM sert de donneur de groupements méthyles dans les réactions de transméthylation où les accepteurs peuvent être notamment des neurotransmetteurs. Après avoir donné ses groupements méthyles la SAM est transformée

en SAH (S-adénosyl-homocystéine). Ainsi formée, la SAH subit plusieurs transformations pour redonner de l'homocystéine. L'homocystéine ainsi reformée va subir une reméthylation afin de reformer de la méthionine. La source de groupements méthyles est alors le 5-méthylTHF (5-méthyltétrahydrofolate). Or la formation du 5-méthylTHF nécessite la méthylCbl. De plus la méthionine synthase requiert également la méthylCbl comme coenzyme. [96]

Ainsi la méthylCbl intervient au niveau des voies métaboliques majeures de l'homocystéine et par conséquent de la SAM. En cas de carence en folates et/ou de vitamine B12, l'altération de ces voies métaboliques perturbe le bon fonctionnement du système nerveux central en altérant le métabolisme des monoamines et par conséquent de la sérotonine. [97] De ce fait, l'efficacité du SAM dans le traitement des dépressions majeures et sa sécurité d'utilisation ont été évaluées via une étude multicentrique [98] menée avec un comparateur, l'imipramine, sur une durée de 6 semaines. 143 patients ont été complétés avec 1600 mg/j de SAM par voie orale et 138 autres patients ont reçu 150 mg/j d'imipramine. Les résultats ont montré une efficacité similaire des deux traitements avec réduction significative de l'anxiété associée ainsi qu'une meilleure tolérance du SAM par rapport à l'imipramine.

Ainsi la méthylcobalamine se manifeste sur trois plans différents:

- Activation du 5-méthylTHF
- Recyclage de l'homocystéine
- Formation de SAM, molécule nécessaire à la synthèse des neurotransmetteurs

Les cobalamines sont actuellement en cours d'évaluations afin de définir si elles pourraient constituer une aide à la prise en charge des troubles de l'humeur [99]. De plus, l'effet de la méthylCbl sur le sommeil a été évalué dans une étude menée chez le rat par Ikeda et al. [100]. Il en ressort que chez le rat la sécrétion de mélatonine est favorisée par la méthylCbl.

Les causes de carence en vitamines B12 (définie par une concentration sérique de vitamine B12 inférieure à 200 pg/mL (ou < 150 pmol/L. [94]) sont multiples, les plus connues sont [93], [94] :

- Les malabsorptions représentent les causes les plus fréquentes.
- Les carences d'apports sont principalement observées chez les végétaliens qui ne consomment pas de produits d'origine animale.
- L'anémie de Biermer. C'est une anémie mégaloblastique qui survient souvent vers la soixantaine et caractérisée par un défaut en FI associé à une gastrite de la partie haute de l'estomac.

- Les malabsorptions d'origine iatrogènes dont les mécanismes sont différents selon les médicaments. Les principales molécules en cause sont : la cholestyramine, la colchicine, les contraceptifs oraux, les antisécrétoires gastrique acides (antihistaminiques 2 ou inhibiteurs de la pompe à protons), la metformine et la néomycine.
- Certains facteurs prédisposant comme l'alcoolisme
- Maladies congénitales affectant le métabolisme de la vitamine B12.

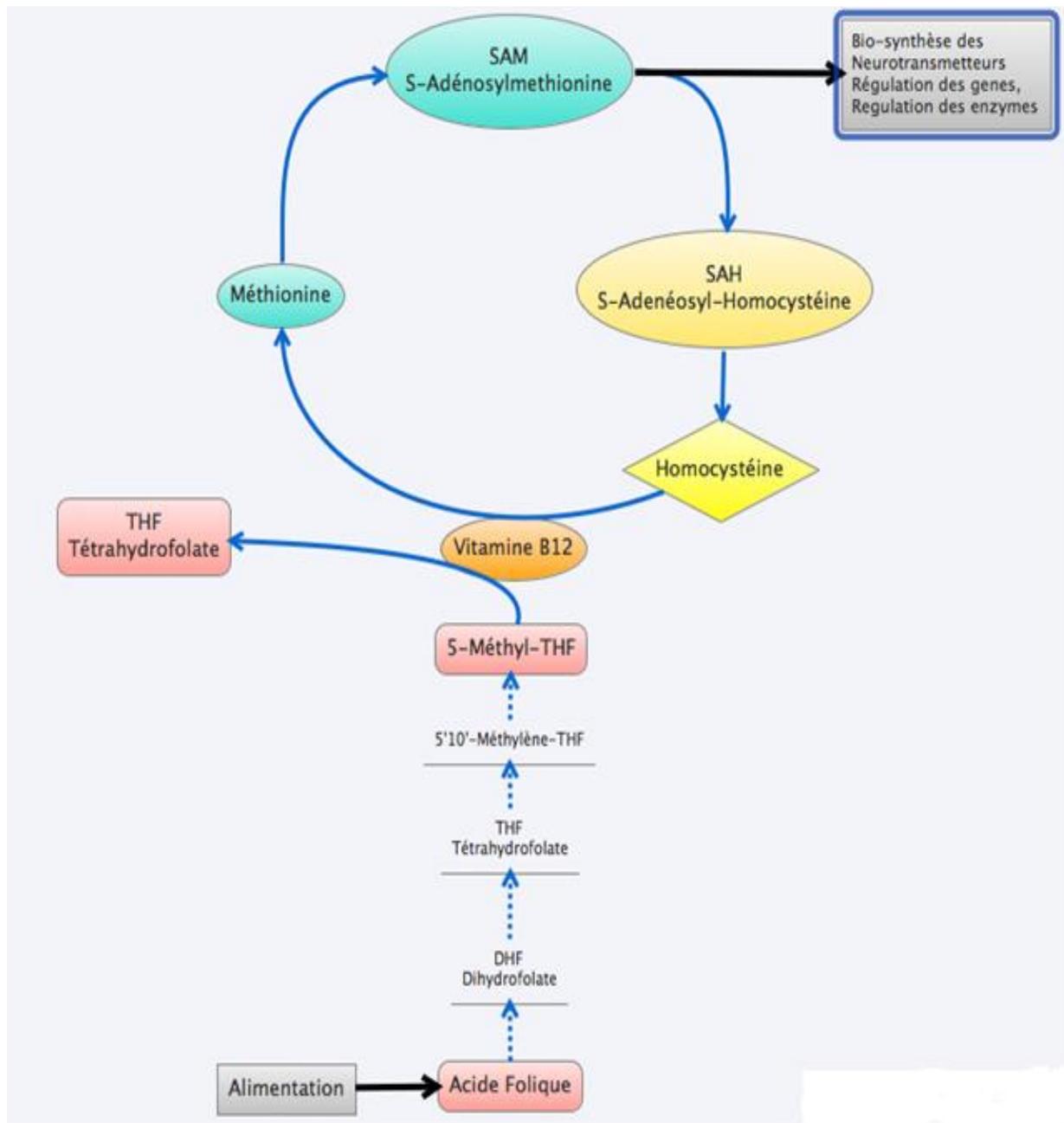


Figure 21: Rôles métaboliques de la vitamine B12
(Disponible sur www.vitamine-b12.net)

La carence en vitamine B12 cobalamine est fréquente chez l'adulte, notamment chez les sujets âgés (supérieure à 20 %) [101], mais reste souvent méconnue voire inexplorée, essentiellement en raison de manifestations cliniques frustes. Néanmoins, la gravité potentielle de ses complications, en particulier neuropsychiatriques mais également hématologiques, invite à la rechercher systématiquement, particulièrement dans toute situation faisant évoquer une carence vitaminique ou nutritionnelle. Les principales manifestations cliniques des carences en vitamines B12 sont:

Manifestations hématologiques :

- fréquentes : macrocytose, hypersegmentation des neutrophiles, anémie macrocytaire arégénérative, mégaloblastose médullaire (« moelle bleue ») ;
- rares : thrombopénie et neutropénie isolées, pancytopénie ;
- exceptionnelles : anémie hémolytique, tableau de pseudomicroangiopathie thrombotique.

Manifestations neuropsychiatriques :

- fréquentes : polynévrites (surtout sensitives), ataxie, signe de Babinski ;
- classiques : sclérose combinée de la moelle ;
- rares : syndrome cérébelleux, atteintes des nerfs crâniens dont névrite optique, atrophie optique, incontinence urinaire et/ou fécale ;
- en cours d'étude : altérations des fonctions supérieures voire démences, accident vasculaire et athérosclérose (hyperhomocystéinémie), syndromes parkinsoniens, dépression, épilepsie, troubles du sommeil.

Manifestations digestives :

- classiques : glossite de Hunter, ictère et élévation des LDH et de la bilirubine (« avortement intramédullaire ») ;
- liens discutables : douleurs abdominales, dyspepsie, nausées et vomissements, diarrhées, troubles fonctionnels intestinaux ;
- rares : ulcères cutanéomuqueux rebelles et/ou récidivants.

Manifestations gynéco-obstétriques :

- discutables : atrophie de la muqueuse vaginale et infections chroniques vaginales (surtout mycoses) et/ou urinaires ;
- en cours d'étude : hypofertilité et avortements à répétition (infertilité masculine).

Principales manifestations cliniques des carences en vitamines B12 [102]

Devant une carence en vitamine B12 les étapes de diagnostic sont les suivantes [94]:

- éliminer une carence d'apport par une enquête alimentaire et la recherche de signes cliniques et biologiques de dénutrition ;
- éliminer une malabsorption par la recherche de symptômes évocateurs (diarrhée, stéatorrhée, douleurs abdominales), d'une prise de biguanides ou de colchicine.
- éliminer une maladie de Biermer
- Dosage des Cbl et de l'homocystéine sériques. Mesure de la concentration de l'acide méthylmalonique (AMM) contenue dans le sang ou les urines. L'AMM est un composé produit en très petite quantité pendant le métabolisme des acides aminés. Une synthèse accrue d'AMM est un marqueur sensible et précoce d'une carence en vitamine B12. Le dépistage associé d'une carence en vitamine B9 est préconisé.

En ce qui concerne la supplémentation en vitamine B12 par voie orale : il n'existe pas de consensus sur la dose et la fréquence d'administration. En cas de carence, la dose minimale à utiliser semble être 0,5 mg/j sauf dans la maladie de Biermer où la dose requise doit être d'au moins 1 mg/j. [94]

3. Les acides gras

Les acides gras polyinsaturés (AGPI), en particulier certains oméga-3 participent au bon fonctionnement cérébral, non seulement pour optimiser les fonctions des neurones mais également des autres cellules qui les nourrissent et les protègent. [103] Pour rappel, il existe deux principales familles d'AGPI: ceux de la série n-6 (ou oméga-6) et ceux de la série n-3 (ou oméga-3) qui diffèrent par la position de la première double liaison sur leur chaîne hydrocarbonée. On les trouve sous forme de précurseurs (acide linoléique [ALA, n-3] et acide linoléique [LA, n-6]) dans les graines et huiles végétales : graines et huiles de colza, de noix et de lin sont riches en ALA alors que le LA se trouve dans les graines et les huiles de tournesol et d'arachide. Une fois consommé, l'ALA conduit, par élongation et désaturation, à la synthèse de l'acide eicosapentaénoïque (EPA) et l'acide docosahéxaénoïque (DHA) (Figure 22). Les poissons des grandes profondeurs, qui se nourrissent d'algues et de phytoplancton, sont une bonne source d'EPA et de DHA. (Figure 23). Le LA quant à lui est métabolisé en acide arachidonique qui est aussi directement apporté par la consommation de produits animaux (œuf, viande).

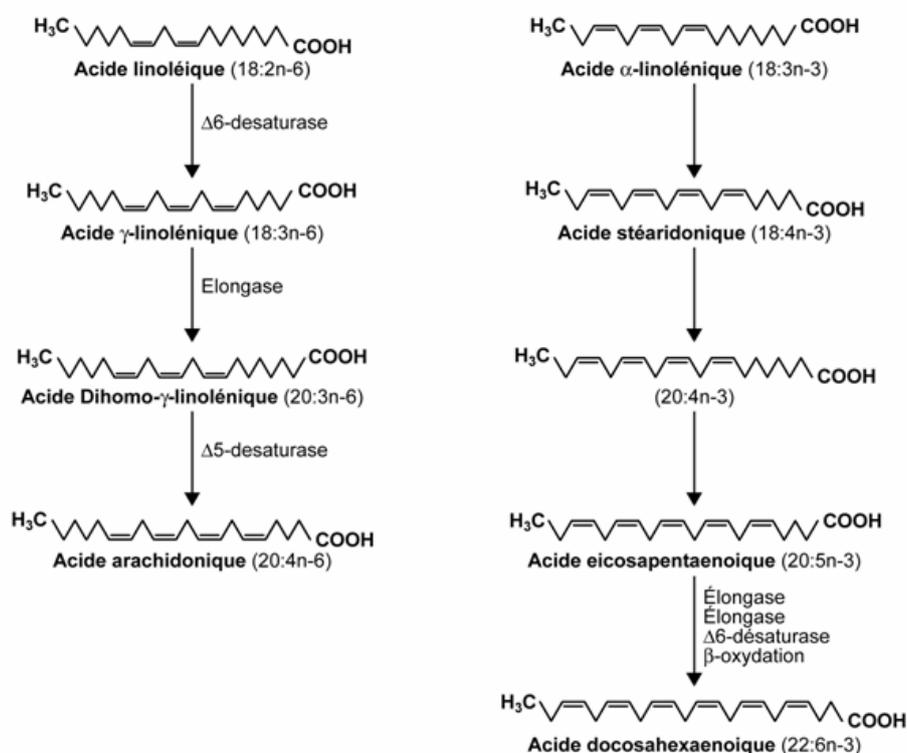


Figure 22: Synthèse des AGPI n-6 et n-3 [104]

Aliments (en g pour 100 g)	Teneur en ALA	Teneur en EPA	Teneur en DHA
Hareng	0.07	1.5	2.6
Maquereau	0.2	1.6	3.1
Sardine fraîche	0.2	1.1	2.6
Thon frais	0.2	0.3	1
Thon en conserve	0.05	0.5	1.7
Huile de foie de morue	0.7	9	9.5
Huile de Colza	9.3		
Huile de lin	53.3		

Figure 23: Exemples d'aliments riches en oméga 3 selon l'INPES

Une déficience alimentaire en oméga-3 a des conséquences sur les teneurs cérébrales en DHA qui diminuent ainsi dans l'ensemble des structures cérébrales. Or, en France, si la quantité totale des AGPI consommés est proche des recommandations (Figure 24), la répartition entre les 2 familles est déséquilibrée car le rapport LA/ALA est de l'ordre de 10, soit plus du double des recommandations. Ce déséquilibre résulte d'un apport insuffisant en ALA (moins de 1 g/j) et d'une consommation élevée en LA (10 g/j). [105] Cette consommation insuffisante au sein de la population générale a des conséquences sur le fonctionnement cérébral et rend vulnérable au développement de pathologies neuropsychiatriques et/ou neurodégénératives et pourrait être en lien avec l'accroissement de la prévalence de l'anxiété qui ne cesse d'augmenter depuis plusieurs années. [106]

	Acide gras	ANC
AG essentiels	Acide Linoléique (LA)	4%
	Acide Linoléique (ALA)	1%
AG non essentiels	EPA	250mg
	DHA	250mg

Figure 24: Recommandations de l'ANSM en acides gras pour l'adulte consommant 2000 kcal/j

De nombreuses études épidémiologiques mettent en relation des apports nutritionnels et/ou un niveau circulant d'oméga-3 insuffisant et l'augmentation de l'incidence de dépression majeure ou de déclin cognitif lié à l'âge. Ces données épidémiologiques sont renforcées par des données expérimentales qui révèlent que des rongeurs ou des singes nourris avec des régimes carencés en oméga-3 développent des troubles du comportement de type dépressif et anxieux et des troubles de la mémoire. [105] Certaines de ces altérations comportementales peuvent être corrigées lorsque les animaux carencés reçoivent des oméga-3, ces données étant encourageantes pour l'homme. De plus une étude réalisée chez des étudiants en seconde année de médecine a montré que la prise quotidienne de gélules contenant 2085mg d'EPA et 348 mg de DHA pendant 12 semaines provoquait une diminution des 20% des symptômes d'anxiété, une baisse de 14% de la production d'interleukines pro-inflammatoires mais en revanche aucun résultat sur les symptômes de dépression. [107] Malheureusement à ce jour, les essais cliniques apportant une supplémentation en oméga-3 à des patients dépressifs ou atteints de la maladie d'Alzheimer n'ont donné que des résultats décevants avec peu de rémission ou d'amélioration des symptômes. [108],[109] Ceci est probablement lié au fait que la pathologie est déjà installée et que si certaines données chez l'animal montrent que le DHA a des effets bénéfiques sur certains troubles neuropathologiques comme la formation des plaques amyloïdes ou l'altération de la biosynthèse des monoamines (sérotonine et dopamine), il reste à comprendre si la voie alimentaire est la plus efficace pour permettre au DHA d'agir rapidement et si cette forme d'oméga-3 est la plus efficace. De plus, sa courte demi-vie dans le cerveau ne permet pas de maintenir des taux suffisants dans des situations pathologiques où la demande est élevée. [103]

La piste de la prévention est plutôt privilégiée : des essais cliniques menés sur des sujets à risque (stress, âge, surpoids, inflammation,...) montrent une diminution des symptômes neuropsychiatriques ou cognitifs après supplémentation avec des oméga-3 à chaîne longue. En effet les oméga-3/6 sont des constituants des membranes de toutes les cellules cérébrales. Ils s'incorporent dans les phospholipides et confèrent à la membrane ses propriétés biophysiques. D'autre part, les oméga-3 et 6 sont des précurseurs de nombreux dérivés lipidiques impliqués dans la physiologie neuronale. Par exemple, la diminution du DHA déstabilise le système endocannabinoïde qui contrôle au niveau synaptique la libération des neurotransmetteurs, perturbant ainsi la plasticité synaptique. Enfin, les dérivés issus des oméga-3 (neuroprotectines et résolvines) ont des activités anti-inflammatoires et protègent des effets neurotoxiques de l'inflammation cérébrale, alors que les prostanoides issus des oméga-6 ont des activités inflammatoires. [103], [105]

De nouvelles perspectives d'utilisations des oméga-3 sont en cours d'étude. En effet des teneurs élevées en oméga-3 amélioreraient les effets pharmacologiques des antidépresseurs ou des antipsychotiques sur les symptômes de patients dépressifs ou schizophrènes. Si les activités des AGPI dans le cerveau nécessitent encore d'être mieux comprises avant de pouvoir maîtriser avec précision leur utilisation en clinique, il est capital de consommer des quantités adéquates d'oméga-3 pour éviter leur déséquilibre dans le cerveau, dont on sait maintenant clairement qu'il fragilise les processus neurobiologiques impliqués dans la mémoire et l'humeur. [105]

Bien que les études menées dans ce domaine soient très récentes et ne permettent pas d'avoir le recul indispensable, les premières données d'intervention nutritionnelle laissent entrevoir l'intérêt d'utiliser des oméga-3 à des fins de correction et de prévention nutritionnelle dans la prise en charge de l'anxiété et de la dépression.

4. Les acides aminés

a) Le L-tryptophane

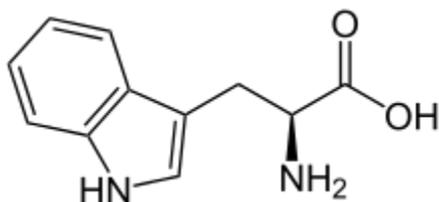


Figure 25: Le L-tryptophane

Comme nous l'avons détaillé dans le second chapitre de ce travail le tryptophane (Trp) est le précurseur de la sérotonine, neurotransmetteur qui joue un rôle essentiel en particulier dans la régulation de l'humeur, de l'anxiété et du sommeil. La dysfonction sérotoninergique a été évaluée à 25% de la population. Un déficit en sérotonine peut avoir différentes causes : une carence d'apport en Trp en raison d'une malabsorption intestinale (ex: constipation chronique, pathologies inflammatoires...) ou de l'impossibilité pour le Trp de passer au niveau cérébral, une surconsommation des cofacteurs minéraux (magnésium) ou vitaminiques (vit B3, B6) dans les situations de stress prolongé ou avec certains médicaments comme par exemple les pilules contraceptives. [110]

Le Trp est apporté par des aliments riches en protéines : viande, poisson, œufs, produits laitiers, féculents ou fruits secs. Il est fragile et est détruit par une cuisson trop prolongée ou une chaleur trop intense. Le L-Trp est l'acide aminé le moins abondant avec de faibles réserves hépatiques; une alimentation classique apporte généralement entre 200 mg et 1,5 g/j de Trp ce qui représente un apport suffisant car l'AFSSA (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments) estime que les besoins en tryptophane s'élèvent à 4 mg/kg/j, soit environ 250mg/j chez l'adulte. [110]

Idéalement l'apport de Trp doit être réalisé entre 6 et 8 heures avant le coucher pour que la digestion des protéines soit totale, que le Trp soit stocké dans le foie et libéré progressivement dans la circulation. Le cerveau reçoit généralement moins de 1 % du Trp ingéré. La quantité de Trp disponible dans le cerveau pour la synthèse de sérotonine (incapable de passer la barrière hémato-encéphalique) dépend non seulement de la concentration plasmatique de Trp, mais aussi du rapport entre la concentration plasmatique du Trp, et celle des acides aminés neutres (AAN). En effet, c'est le même transporteur qui fait traverser la barrière hémato-encéphalique à l'ensemble de ces acides aminés. Ils sont donc en concurrence les uns avec les autres pour se fixer sur le transporteur et passer du sang au cerveau. Par conséquent, le transport cérébral du Trp dépend moins de la concentration absolue du Trp, que du ratio plasmatique Trp/ AAN. Ceci se rencontre en particulier dans notre alimentation protéique courante, qui apporte beaucoup plus d'AAN que de Trp, en conséquence le ratio Trp/AAN diminue et une faible quantité de Trp passe dans le cerveau par rapport aux AAN. Inversement, un repas riche en glucides va augmenter la sécrétion d'insuline qui diminue davantage la concentration plasmatique des AAN que celle du Trp. En effet, l'insuline active le transport et le métabolisme des AAN dans le muscle tandis que le Trp est lié à une protéine plasmatique : l'albumine. Ainsi protégé par l'albumine, le Trp est à l'abri des effets de l'insuline. Il en résulte une augmentation du ratio Trp/ AAN, un passage du Trp en grande quantité au niveau cérébral et par conséquent une augmentation de l'activité sérotoninergique. [111] Cette stratégie est instinctivement connue chez certaines personnes anxieuses, stressées ou déprimées qui développent en quelque sorte une compulsion pour certains aliments et en particulier les hydrates de carbones : pain, gâteaux, chips, pizzas, crèmes glacées... En effet l'organisme cherche à compenser le manque de sérotonine en poussant inconsciemment à la consommation de produits sucrés ou salés riches en glucides, ainsi l'augmentation de sérotonine cérébrale produite par cette pratique diminue l'excitation et l'anxiété, favorisant (de façon temporaire) une sensation de bien-être et de sécurité. Cependant, cette stratégie a un prix. Cette même insuline qui augmente la sérotonine cérébrale accroît également la conversion des graisses, des hydrates de carbone

et des acides aminés dégagés du sang en graisses corporelles stockées. On retrouve ici la connexion entre la dépendance aux hydrates de carbone, l'obésité et la sérotonine. [112]

Plusieurs études ont permis de confirmer l'intérêt du tryptophane dans l'anxiété. En effet, elles montrent qu'une déplétion en tryptophane impacte directement la synthèse de sérotonine et favorise le développement de l'anxiété. De la même façon le tryptophane va conditionner l'efficacité de certains traitements. C'est le cas des ISRS, largement utilisés dans la prise en charge des états anxieux et dépressifs, ils agissent en augmentant la biodisponibilité de la sérotonine. Ces traitements ne peuvent être efficaces que si la quantité cérébrale de sérotonine est suffisante, or celle-ci dépend directement des apports en tryptophane. Ceci constitue une piste qui pourrait expliquer le manque d'efficacité de certains traitements. [113], [114], [115], [116]

Le Trp aurait également une action au niveau de la neurotransmission glutaminergique. Il peut être métabolisé grâce à la kynurénine en acide kynurénique capable d'antagoniser les récepteurs NMDA et ainsi obtenir une action anxiolytique. [117]

Des carences en Trp ont été mises en évidence dans des pathologies associées à des dysrégulations des rythmes biologiques comme les troubles du sommeil. L'étude clinique de Nicholson et al. [118] montre que l'administration de Trp à des doses comprises entre 1 et 5g par jour chez des volontaires sains raccourcit le temps d'endormissement et augmente les sensations de somnolence. Une étude similaire réalisée chez des patients souffrant d'insomnie, a mis en évidence que la prise de 3g de Trp permet de réduire significativement le temps d'endormissement par rapport au placebo. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que la prise diurne de Trp (< 3g) entraîne l'augmentation de la circulation de mélatonine de façon dose-dépendante pendant la journée, tout en restant moins prononcée que durant la nuit. Le Trp stimulerait la libération de mélatonine par les cellules entérochromaffines du tractus gastro-intestinal, ceci pourrait donc expliquer les effets de somnolence engendrés par la prise diurne de Trp. [117]

Néanmoins les nombreuses études réalisées ont des résultats très variables d'un individu à l'autre. On suppose que les effets d'une supplémentation en Trp peuvent dépendre de l'état initial du système sérotoninergique du sujet. En effet dans les états physiopathologiques liés à une hypoactivité sérotoninergique, un processus d'hypersensibilisation entraîne une augmentation des récepteurs de la sérotonine. Le nombre de récepteurs étant plus important, l'individu va bénéficier de manière optimale d'une augmentation du Trp biodisponible à l'inverse d'un individu non hypersensibilisé. Mais l'augmentation du Trp biodisponible n'est possible que s'il y a consommation de produits vecteurs d'une dose suffisante de Trp.

Ainsi rééquilibrer son alimentation en faveur du Trp n'est pas exercice facile. En effet les aliments riches en protéines contiennent du Trp mais contiennent d'avantage des AAN, or comme nous l'avons vu ci-dessus un faible ratio Trp/ AAN ne permet le passage du Trp à travers la barrière hémato-encéphalique ; la consommation de glucides est donc à privilégier car elle entraîne une augmentation de l'insuline qui facilite le passage cérébral du Trp. Attention cependant à ne pas consommer trop de glucides et en particulier ceux à indice glycémique élevé qui sont ensuite transformés et stockés sous forme de graisses. [111]

En résumé, l'apport de tryptophane dans le cadre d'un régime riche en glucides et pauvre en protéines représente le moyen idéal d'augmenter le ratio Trp/AAN et donc de favoriser la synthèse de sérotonine cérébrale. Ceci n'étant pas des plus simples, le concept « d'alimentation spécifique modulée » a fait son apparition. Il se définit comme « l'apport d'un produit diététique spécifique associé à une alimentation adaptée. Le produit diététique est vecteur d'un ou plusieurs constituants à visée nutritionnelle, fonctionnelle ou métabolique. Son utilisation sera modulée selon les besoins de l'organisme et l'évolution des symptômes... ». La lactalbumine constitue un aliment diététique riche en Trp. Elle est issue d'une fraction protéique du lactosérum (plus communément appelé « petit lait » et obtenu après coagulation du lait) et est vecteur de Trp car particulièrement riche en Trp (3%, contre environ 1.3% dans l'alimentation courante actuelle). Ainsi la prise de lactalbumine aide à réduire la consommation de protéines riches en AAN et de glucides et maintient un ratio Trp/AAN suffisamment élevé pour une bonne biodisponibilité cérébrale du Trp. [111]

Enfin le recours aux compléments alimentaires contenant du Trp doit être effectué avec prudence et dans l'idéal encadré par un professionnel de santé. En effet la saisine n°2009-SA-0057 réalisée par l'AFSSA le 16 juin 2009 concernant l'emploi du Trp dans les compléments alimentaires, souligne que des effets indésirables (nausées et maux de tête) ont été rapportés à la dose de 5 g/j, de ce fait, les doses recommandées ne doivent pas dépasser 2 à 3g/j. De plus elle met en garde contre l'utilisation simultanée de Trp et des IMAO (en raison de la potentialisation des effets secondaires des IMAO), de Trp et d'IRS (en raison du risque de syndrome sérotoninergique) et de Trp et de benzodiazépines (en raison du risque de désinhibition sexuelle).

b) La théanine

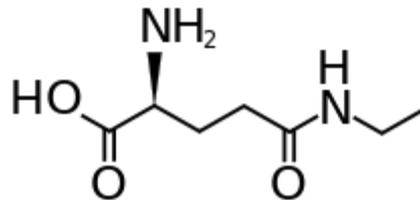


Figure 26: La L-théanine

La théanine est un acide aminé que l'on trouve dans le thé et plus particulièrement dans le thé vert. Elle est absorbée à travers la membrane de l'intestin grêle et est ensuite rapidement acheminée au cerveau grâce à son passage à travers la barrière hémato-encéphalique. La théanine fait l'objet de recherches depuis une quinzaine d'années. En effet, cet acide aminé aurait des propriétés relaxantes et améliorerait la qualité du sommeil. Deux études, [119], [120] ont montré que la forme L-théanine (la forme « D » étant sans intérêt biochimique) exerçait une action positive sur les ondes d'impulsions électriques du cerveau. Elle permettrait de générer des ondes alpha, considérées comme un signe de relaxation et de vigilance, sans somnolence associée.

La L-théanine influencerait également la libération et la concentration de différents neurotransmetteurs. Des études animales suggèrent que la L-théanine augmenterait la concentration de sérotonine, de dopamine et stabiliserait les niveaux de GABA au niveau cérébral. Ces neurotransmetteurs sont largement impliqués dans les phénomènes anxieux ainsi que dans la régulation du sommeil pour la sérotonine. [121]

Des études chez le rat menées par Jang et al. [122] ont évalué la capacité de la L-théanine à s'opposer aux effets de la caféine sur le sommeil. Les effets de la caféine étaient les suivants : augmentation de l'éveil, diminution du sommeil lent et paradoxal et nervosité. Les résultats de l'étude ont montré que la prise de faibles doses de L-théanine ont permis de rétablir et d'améliorer la qualité du sommeil lent et paradoxal et de réduire considérablement la nervosité. En revanche, la L-théanine n'a pas eu d'impact sur l'augmentation de l'éveil induit par la caféine.

Une autre étude réalisée par Lyon et al. [123] avait pour but d'étudier l'efficacité et la sécurité de la L-théanine comme aide dans l'amélioration de la qualité du sommeil chez des enfants de sexe masculin, atteints de troubles de déficit de l'attention et d'hyperactivité (TDAH). Cette étude démontre que 400 mg par jour de L-théanine (répartis en 2 prises, matin et soir)

est efficace dans l'amélioration de la qualité du sommeil chez les garçons ayant un diagnostic de TDAH, puisqu'une diminution des réveils nocturne ainsi qu'une amélioration de la qualité du sommeil ont été constatés. Le bilan de l'étude est favorable quant à l'utilisation de la L-théanine comme traitement adjuvant des troubles du sommeil chez les enfants atteints de TDAH dans un proche avenir.

Les différentes études réalisées mettent en évidence des propriétés très intéressantes en faveur de la L-théanine. Les résultats positifs étant observés pour des doses entre 200 et 400mg/j, ainsi un apport uniquement via l'alimentation n'est pas évident puisqu'il faudrait boire entre 10 et 20 tasses de thé vert/j (20mg de L-théanine/tasse environ). La prise d'un complément alimentaire peut donc s'avérer utile.

Des études cliniques semblent encore nécessaires dans le but d'établir avec précision les mécanismes d'action impliqués ainsi que les risques potentiels (effets indésirables et contre-indications) liés à cette supplémentation afin de garantir une sécurité d'emploi maximal.

5. Synthèse des données

Micronutriments	Actions	Doses	Sources alimentaires
Magnésium	<ul style="list-style-type: none"> - Calme les signes physiques de l'anxiété - Favorise la relaxation neuromusculaire - Améliore l'endormissement et la qualité du sommeil 	300 à 400 mg/j	<ul style="list-style-type: none"> - Chocolat, cacao - Oléagineux - Bananes, Fruits secs - Poissons - Fruits de mer
Sélénium	<ul style="list-style-type: none"> - Participe à la synthèse des neurotransmetteurs (NT) - Lutte contre le stress oxydatif 	100 µg/j	<ul style="list-style-type: none"> - Oléagineux - Poissons gras - Fruits de mer
Vitamine B1	<ul style="list-style-type: none"> - Favorise l'influx nerveux - Participe à la synthèse de l'acétylcholine - Permet l'utilisation du glucose par le cerveau 	1 à 2 mg/j	<ul style="list-style-type: none"> - Viandes - Œufs - Céréales complètes - Légumineuses
Vitamine B6	<ul style="list-style-type: none"> - Participe à la synthèse des NT - Pourrait favoriser la pénétration du magnésium dans les cellules. 	1,5 à 2 mg/j	<ul style="list-style-type: none"> - Viande - Poissons - Abats - Oléagineux - Fruits et Légumes
Vitamine B9	<ul style="list-style-type: none"> - participe au bon fonctionnement du système nerveux et à la synthèse des NT 	400 µg/j	<ul style="list-style-type: none"> - Foie - Légumes verts - Légumineuses - Fruits secs - Levures - Céréales complètes
Vitamine B12	Méthylcobalamine : <ul style="list-style-type: none"> - Synthèse des NT via : Synthèse du THF et du SAM - Participe à la sécrétion de mélatonine 	2.5 µg/j	Méthylcobalamine : <ul style="list-style-type: none"> - Viandes - Produits laitiers
EPA DHA	<ul style="list-style-type: none"> - Participe à la conduction neuronale en favorisant l'influx nerveux en participant à la fluidité membranaire 	250 mg/j	<ul style="list-style-type: none"> - Poissons mers froides - Huiles de foie de morue - Huiles de lin et Colza pour leur précurseur (ALA)
L-Thryptophane	<ul style="list-style-type: none"> - Précurseur de la 5-HT et mélatonine - ↘ temps d'endormissement 	250 à 3 g/j	<ul style="list-style-type: none"> - Protéines - Glucides - Lactosérum
L-Théanine	<ul style="list-style-type: none"> - Relaxation - ↗ qualité du sommeil 	200 à 400 mg/j	<ul style="list-style-type: none"> - Thé (Thé vert +++)

IV. Prise en charge de l'anxiété et des troubles du sommeil par compléments alimentaires

Les compléments alimentaires intégrant des micronutriments et des substances nutritionnelles dans leur composition se sont largement développés depuis quelques années. Les laboratoires y associent assez fréquemment la phytothérapie. En effet le recours à la phytothérapie dans la prise en charge de l'anxiété et des troubles du sommeil est une alternative intéressante à l'utilisation des molécules de synthèse. De nombreuses plantes sont ainsi utilisées pour leurs propriétés hypnotiques, sédatives et anxiolytiques.

L'arrêté du 24 juin 2014 établit la liste des plantes, autres que les champignons, autorisés dans les compléments alimentaires et les conditions de leur emploi. Cet arrêté est entré en application le 1er janvier 2015 et ne s'applique qu'en France. [22] Cette liste de plantes est accompagnée de données réglementaires comme la partie de plante utilisée, les substances à surveiller et fait état de restrictions selon les plantes.

Les plantes ne figurant pas dans la liste des plantes autorisées nécessitent une déclaration en reconnaissance mutuelle selon l'article 16. [124] Selon cette procédure, la direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) dispose d'un délai de deux mois suivant cette déclaration afin de faire savoir au déclarant si le produit peut être commercialisé et dans quelles conditions. L'absence de réponse dans le délai de deux mois après réception du dossier complet de la déclaration vaut autorisation de mise sur le marché. Ainsi, sans être autorisée explicitement, la plante (ou la préparation à base de plante) est alors admise.

A. Plantes utilisées dans les compléments alimentaires destinés à la prise en charge de l'anxiété et des troubles du sommeil

Parmi les plantes figurant dans la liste autorisée en France, la valériane, L'eschscholtzia et la mélisse font partie des plantes fréquemment associées aux troubles anxieux et du sommeil.

1. La valériane

a) Caractéristiques botaniques

Valeriana officinalis L. *Caprifoliaceae*

Noms communs : Herbe aux chats, herbe de Saint-Georges

Parties utilisées : Organes souterrains

Origine : Originaires d'Europe et d'Asie, implantée dans le nord-est de l'Amérique, la valériane croît préférentiellement sur les sols argilo-siliceux. La drogue est importée à partir de cultures de Hollande, Belgique, France et Europe de l'Est.

Description :

- Plante herbacée
- Tige creuse et cannelée
- Feuilles très découpées
- Petites fleurs blanches à roses

Composition chimique :

- **Huile essentielle** : acétate de bornyle, monoterpènes (camphène, α -pinène), sesquiterpènes (β -caryophyllène, cadinène, valènes, valérenal, valéranone, cryptofaurool...)
- **Iridoïdes** : valépotriates: valtrate, isovaltrate, acévaltrate, dihydrovaltrate, isovaléroxyhydrodihydrovaltrate...
- **Acides sesquiterpéniques** : acides valérénique (VA), acétoxyvalérénique (AVA), hydroxyvalérénique
- **Autres constituants** : acide trans-hespéridique, lignanes...

[125], [126]

b) Activités pharmacologiques

Plusieurs études réalisées chez la souris et le rat ont évalué l'activité anxiolytique de l'acide valérénique (VA). Les résultats montrent que le VA exerce une activité anxiolytique en intervenant au niveau du récepteur GABA-A et plus particulièrement au niveau de la sous-unité $\beta 3$. [127], [128], [129]. Felgentreff et al. [130] ont étudié l'effet des acides sesquiterpéniques sur la modulation du récepteur GABA-A. Les résultats montrent que l'activité anxiolytique est liée à l'acide valérénique (VA) mais que celle-ci dépendrait aussi de la quantité d'acide acétoxyvalérénique (AVA). En effet l'AVA pourrait inhiber partiellement l'activité anxiolytique du VA par fermeture du canal chlore du récepteur. Ainsi de meilleurs effets anxiolytiques ont été retrouvés pour des extraits de valériane plus concentrés en VA qu'en AVA.

Les effets de la valériane sur le sommeil pourrait être liés à l'activité agoniste partiel du VA sur le récepteur 5HT₅-A intervenant dans la régulation du cycle veille-sommeil. [131] L'activité d'un lignane particulier sur les récepteurs A₁ de l'adénosine a également été rapportée. [132]

Plus récemment Behboodi M. et al. [133] ont montré que la valériane améliorait l'anxiété et les troubles du sommeil liés au syndrome prémenstruel.

D'après l'EMA [134], plusieurs composants des préparations à base de racine de valériane agissent donc en synergie, l'ensemble des études citées ici viennent donc soutenir les indications de la valériane.

c) Indications thérapeutiques

Les extraits préparés avec de l'éthanol sont utilisés dans :

- le soulagement de la tension nerveuse légère
- les troubles du sommeil.

Les autres préparations à base de racine de valériane sont traditionnellement utilisées

- pour soulager les symptômes légers du stress
- pour favoriser le sommeil.

[134], [136]

d) Effets indésirables, Toxicité et Contre-indications

Les médicaments à base de racine de valériane sont généralement bien tolérés. Les effets indésirables (EI) les plus fréquents observés sont des troubles de l'estomac et des intestins, tels que des nausées et des crampes abdominales.

D'après l'EMA : « *la sécurité des préparations à base de racine de valériane n'a fait l'objet que de peu d'études, mais les nombreuses années d'expérience de leur utilisation chez l'homme indiquent qu'elles sont sûres* ». Cependant, une question s'impose : peut-on réellement garantir la sécurité de ces préparations en se basant uniquement sur les observations de l'usage traditionnel ?

Les médicaments à base de racine de valériane ne doivent pas être utilisés chez les personnes pouvant présenter une hypersensibilité à la racine de valériane.

L'utilisation traditionnelle des médicaments à base de racine de valériane indique qu'ils peuvent provoquer une somnolence et réduire l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. La prise concomitante de médicaments sédatifs n'est pas recommandée.

Aucun cas significatif d'utilisation dangereuse ou de dépendance n'a été signalé.

Par mesure de précaution générale et par manque d'études ne pas donner à la femme enceinte ou allaitante. [134], [136]

L'arrêté du 24 juin 2014 établissant la liste des plantes autorisées dans les compléments alimentaires et les conditions de leur emploi [22] précise que les valépotriates et les acides valéréniques doivent être surveillés. De plus, les valépotriates font l'objet d'une restriction et leur absence des compléments alimentaires doit être justifiée par des analyses. [22] Ceci pouvait être justifié par le fait que des effets génotoxiques aient été rapportés. [135] Or, j'ai été étonnée de constater que l'EMA précise qu'aucun test sur la génotoxicité n'a été réalisé. La cause de cette restriction reste vague.

L'arrêté précise également que l'étiquetage doit comporter un avertissement déconseillant l'emploi aux enfants de moins de 12 ans.

e) Posologies

Les posologies sont établies dans la monographie communautaire de plantes médicinales [136]

- Usage bien établi :

Une dose équivaut à :

- 2 à 3 g d'extrait hydroalcoolique (éthanol/ eau : 40 - 70 % V/V)

- Usage traditionnel :

Une dose équivaut à :

- 0.3 à 1g de poudre sèche de racine

- 1 à 3g de racine séchée en tisane

- 1 à 3g d'extrait aqueux

- 0.3 à 1g de teinture mère

Pour soulager les tensions nerveuses et les stress prendre une dose 3x/j

Pour soulager les troubles du sommeil prendre une demi-dose une heure avant le coucher et si besoin une dose dans la soirée.

Maximum 4 doses par jour.

Durée de prise : deux à quatre semaines. Si absence d'amélioration au bout de deux semaines ou en cas d'aggravation des symptômes, consulter un médecin.

L'article 11 relatif à l'arrêté du 24 juin 2014 [22] précise que : « *ne peuvent pas entrer, dans la fabrication des compléments alimentaires, les préparations de plantes pour lesquelles un usage médical bien établi a été identifié par le comité des médicaments à base de plantes (HMPC) de l'EMA, dans les conditions de cet usage* ». Il est donc étonnant que la valériane soit présente dans les compléments alimentaires.

2. L'eschscholtzia

a) Caractéristiques botaniques

Eschscholtzia californica Cham., herba. *Papaveraceae*

Noms communs : Pavot jaune de Californie

Parties utilisées : Parties aériennes

Origine : Originaire de Californie. Introduite en Europe au XIXe siècle, comme plante ornementale.

Description :

- Plante vivace.
- Feuilles découpées.
- Fleurs jaune vif ou jaune orangé à quatre pétales. Le bouton floral caractéristique : oblong, à l'extrémité très pointue.
- Fruit : capsule allongée contenant les graines.

Composition chimique

- **Alcaloïdes isoquinoléiques** ou en dérivant :
 - Protopine (groupe des pavines)
 - Eschscholtzine (groupe des pavines)
 - Californidine
- **Proanthocyanidols** (2,5 à 4,5%) : procyanidine
- **Amines aromatiques** : phényléthylamine, tyramine
- **Acides triterpéniques** : acides crataegolique, ursolique et oléanique
- **Acides phénols**

[125], [126]

b) Activités pharmacologiques et indications thérapeutiques

Plusieurs études mettent en avant les propriétés anxiolytiques et sédatives de l'Eschscholtzia. Ces propriétés seraient essentiellement liées aux alcaloïdes présents dans la plante qui exerceraient une action sur les récepteurs GABA-A. [137], [138], [139] Plus récemment, Fedurco et al. [140] ont émis l'idée qu'un effet sédatif léger pourrait être lié à l'action des alcaloïdes sur les récepteurs aux opioïdes.

Ces données viennent soutenir l'usage traditionnel des parties aériennes de l'Eschscholtzia, utilisées pour soulager les symptômes légers dus au stress et favoriser le sommeil. [134]

c) Effets indésirables et Contre-indications

Au moment de l'évaluation du HMPC, aucun effet indésirable n'avait été rapporté.

L'EMA indique que : « *Bien qu'il n'y ait pas de preuves suffisantes issues d'essais cliniques, l'efficacité de ces médicaments à base de plantes est plausible, et qu'il existe des preuves indiquant qu'ils sont utilisés en toute sécurité de cette façon depuis au moins 30 ans* ».

En l'absence de données suffisantes, l'utilisation pendant la grossesse et l'allaitement n'est pas recommandée.

Contre-indication en cas d'hypersensibilité à l'une des substances actives présentes dans les parties aériennes. [134], [136]

L'arrêté du 24 juin 2014 établissant la liste des plantes autorisées dans les compléments alimentaires et les conditions de leur emploi, précise que les alcaloïdes isoquinoléïques (californidine) doivent être surveillés. [22]

d) Posologies

Elles sont établies dans la monographie communautaire de plantes médicinales [136]

- Adultes et personnes âgées :

Substance végétale en poudre :

- 480 à 600 mg/prise à répartir dans la journée pour les symptômes liés au stress.

- 480 à 600mg au diner et 30 minutes à 1 heures avant le coucher pour les troubles du sommeil.

La dose maximale journalière est de 960 à 1500mg.

- L'utilisation chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans n'a pas été établie en raison des manques donnés.

Si aucune amélioration n'est constatée après deux semaines de traitement, il est recommandé de consulter un médecin.

3. La mélisse

a) Caractéristiques botaniques

Mélissa officinalis L., *folium*. *Lamiaceae*

Noms communs : Citronnelle, thé de France, piment des abeilles.

Parties utilisées : Feuilles

Origine : Provenant de la région méditerranéenne orientale (Balkans et Asie Mineure), et d'Asie Occidentale, la mélisse croit rarement spontanément, mais se rencontre occasionnellement dans le Midi de la France, en Saxe, dans le Sud de l'Allemagne, en Europe Occidentale, notamment en Espagne, où elle se plaît dans les buissons, les lieux frais et ombragés, les bois.

Description :

- Plante herbacée ou sous-arbrisseau vivace, en touffes robustes, à odeur citronnée pénétrante,
- Tiges rameuses érigées et ramifiées, de section quadrangulaire
- Feuilles : Feuilles opposées décussées pétiolées, ovales à losangées, vert jaunâtre, à bord crénelé et dentelé ; nervures profondément marquées
- Fleurs : Fleurs zygomorphes, blanchâtre ou jaune pâle, devenant fréquemment rosâtres, 8-15 mm, en épis feuillus, verticillés, interrompus ; lèvre supérieure érigée, lèvre inférieure trilobée; calice campanulé, pubescent, bilabié.

- Fruits : Tétrakènes constitués d'éléments ovoïdes

Composition chimique :

- **Huile essentielle** : citral, citronellal, β -caryophyllène, germacrène D, 6-méthyl-5-heptène-2-one, acétate de géranyle, citronellate de méthyle, α -copaène, nérol, linalol, géraniol, citronellol, 1,8 cinéol, eugénol...
- **Hétérosides monoterpéniques** et autres hétérosides à aglycones volatils
- **Acides phénols** : acides caféique, chlorogénique, rosmarinique
- **Flavonoïdes** : quercitroside, rhamnocitrine, 7-glucosides de l'apigénol et du lutéolol
- **Triterpènes** : acides ursolique, oléanique, hydroxyoléanique. [125], [126]

b) Activités pharmacologiques et Indications thérapeutiques

Les effets de la *Melissa officinalis* L. sur l'anxiété et les troubles du sommeil ont fait l'objet de nombreuses études animales et humaines. Ainsi, des effets positifs ont été rapportés avec une diminution significative de l'anxiété et de l'insomnie avec une amélioration de la qualité du sommeil et une diminution du temps d'endormissement. [141], [142] Ces effets seraient dus à l'action synergique de l'acide ursolique, oléanique et plus particulièrement de l'acide rosmarinique sur le GABA. En effet, ils potentialiseraient l'effet du GABA en inhibant la GABA transaminase. [143], [144] De plus, Lin et al. [145] ont mis en avant une action de l'acide rosmarinique sur le système sérotoninergique pouvant expliquer un effet antidépresseur.

D'après l'EMA [134], les feuilles de *Melissa officinalis* L. sont traditionnellement utilisées pour soulager les symptômes légers dus au stress, pour favoriser le sommeil et pour les troubles digestifs légers.

c) Effets indésirables et Contre-indications

Au moment de l'évaluation du HMPC, aucun effet indésirable n'avait été rapporté.

Bien qu'il n'y ait pas suffisamment de preuves provenant d'essais cliniques, l'efficacité de ces médicaments à base de plantes est plausible et il a été démontré qu'ils ont été utilisés de manière sûre pendant au moins 30 ans.

La feuille de mélisse doit être utilisée uniquement chez les adultes et les enfants de plus de 12 ans.

L'utilisation n'est pas recommandée chez la femme enceinte ou allaitante, ni chez les conducteurs de machines.

Contre-indication en cas d'hypersensibilité à l'une des substances contenue dans la feuille de mélisse.

L'arrêté du 24 juin 2014 établissant la liste des plantes autorisées dans les compléments alimentaires et les conditions de leur emploi [22] précise que l'eucalyptol et le méthyleugénol doivent être surveillés.

[134], [136]

d) Posologies

Les posologies sont établies dans la monographie communautaire de plantes médicinales [136]

- Tisane : 1,5 à 4.5 g de feuilles broyées dans 150ml d'eau bouillante en infusion, une à trois fois par jour.
- Poudre : 0.19 à 0.55g deux à trois fois par jour.
- Extrait liquide: 2 à 4ml, une à trois fois par jour.
- Teinture mère : 2 à 6ml, une à trois fois par jour
- Extrait sec : posologies équivalentes à la tisane, l'extrait liquide et la teinture mère.

B. Etude de quelques compléments alimentaires disponibles sur le marché.

Le marché des compléments alimentaires propose un large choix de produits contenant des micronutriments ainsi que des substances nutritionnelles souvent associés à la phytothérapie. Face à un tel panel de produits et aux laboratoires aux arguments toujours plus poussés, il n'est pas facile de s'y retrouver autant pour le professionnel de santé que pour le patient.

Au cours de mes recherches j'ai constaté que L'IEDM travaillait en partenariat avec deux grands laboratoires bien connus dans le domaine de la micronutrition. Ainsi on peut supposer que des intérêts communs soient partagés, ce qui pourrait remettre en question un certain nombre d'informations transmises par l'IEDM ainsi que son intégrité.

L'un de ces laboratoires se qualifie sur son site comme « un pôle de recherche fort » étant à l'origine de « nombreuses études cliniques » et effectuant un travail de recherche bibliographique important. J'ai contacté ce laboratoire par mail à deux reprises, leur expliquant le but de mon travail, afin de pouvoir avoir accès à certains documents et études. Malheureusement, aucune réponse ne m'a été donnée.

On peut alors s'interroger sur la pertinence des études cliniques menées par les laboratoires car celles-ci remplissent rarement les critères de fiabilité exigés. Pour être de qualité, l'étude doit être randomisée, contrôlée (groupe placebo), et s'appuyer sur des groupes de taille suffisamment importante pour que les différences observées entre les groupes ne soient pas dues au hasard. Souvent les fabricants de compléments alimentaires ne rassemblent pas ces critères par manque de moyens. [146]

Le pharmacien doit être particulièrement à l'écoute du patient dans le but de lui donner les conseils les plus adaptés. Dans le cadre de l'anxiété et des troubles du sommeil, des conseils de micronutrition concernant l'alimentation peuvent être prodigués en premier lieu ainsi qu'un rappel simple des règles hygiéno-diététiques permettant de lutter contre l'anxiété et les troubles du sommeil :

Règles hygiéno-diététiques pour lutter contre :	
Les troubles du sommeil	L'anxiété
<ul style="list-style-type: none"> • Température de la chambre : 18°C 	<ul style="list-style-type: none"> • Pratiquer une technique de relaxation.
<ul style="list-style-type: none"> • Eviter le bruit, la luminosité, pas d'écrans dans l'heure précédent le coucher 	<ul style="list-style-type: none"> • La régulation ventilatoire, qui consiste en un contrôle du rythme et de l'amplitude ventilatoire, s'est montrée efficace.

<ul style="list-style-type: none"> • Evitez les repas tardifs ou trop copieux difficiles à digérer le soir 	<ul style="list-style-type: none"> • Pratique d'une activité sportive plusieurs fois par semaine (éviter le soir pour ne pas gêner le sommeil)
<ul style="list-style-type: none"> • Privilégier des activités calmes avant le coucher : lecture, bain chaud, yoga... 	
<ul style="list-style-type: none"> • Se coucher quand vous avez envie de dormir. • Si le sommeil ne vient pas après 30 min, se lever et pratiquer une activité calme jusqu'à ce que le sommeil revienne. • Avoir un rythme de coucher et de lever régulier. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Evitez la prise de produits excitants après 17h = café, thé, boissons à base de cola, corticoïdes, mais aussi l'alcool. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Ne pas faire de sieste trop longue dans la journée : 20 min environs 	

Le professionnel de santé peut aussi être amené à conseiller un complément alimentaire. Nous allons nous intéresser à certains d'entre eux proposés par les laboratoires pharmaceutiques et indiqués dans les états anxieux, le stress et les troubles du sommeil. Ceux-ci seront volontairement anonymés afin de n'en faire aucune publicité.

1. Complément alimentaire n°1

- **Composition :**

Composants	Dosages pour 1 gélule
L-Tryptophane	220 mg
Extrait de racine de Valériane	133 mg
Vitamine B6	0.5 mg

- **Conseils d'utilisation** (*mentionnés par le fabricant*):

Toujours en dehors des repas, prendre 1 gélule le soir, au moment du coucher, avec un verre d'eau (250 ml). Pendant 2 semaines minimum. A renouveler si nécessaire.

- **Précautions d'emploi** (*mentionnées par le fabricant*) :

En cas de prise d'antidépresseurs, ne pas utiliser ce complément alimentaire sans avis médical.

Déconseillé aux femmes enceintes ou allaitantes.

Déconseillé en cas de troubles hépatiques

Analyse :

Ce complément alimentaire est indiqué dans les troubles du sommeil associés à l'anxiété et au surmenage :

- Le L-tryptophane va agir en tant qu'acide aminé essentiel, précurseur de la sérotonine, associé à la vitamine B6 pour favoriser le bon fonctionnement du système nerveux et la synthèse des neurotransmetteurs.

- L'association de la valériane a ici pour objectif une action anxiolytique et la diminution du temps d'endormissement avec amélioration de la qualité du sommeil. Cependant, la posologie est bien basse comparée à celle de l'usage traditionnel qui recommande 1 à 3g par prise. De plus, la restriction concernant les valépotriates dans les compléments alimentaires pourrait avoir un impact sur l'efficacité de l'extrait de valériane.

Informez le patient que la phytothérapie peut nécessiter un délai d'action pouvant aller jusqu'à 15 jours selon les individus.

La prise de ce complément est bien déconseillée en cas de traitement antidépresseur lié à la présence du Tryptophane. Risque de syndrome sérotoninergique avec les IRS et d'augmentation des effets indésirables des IMAO.

Cette formule pourrait être intéressante avec un dosage plus adapté de l'extrait de valériane. Néanmoins, les dosages du tryptophane et de la vitamine B6 semblent corrects et adaptés à une synergie d'action entre les différents composants et à un apport alimentaire complémentaire permettant d'atteindre les ANC.

2. Complément alimentaire n°2

- **Composition :**

Composants		Dosages
Pour 1 gélule jour	Extrait de Rhodiola	200 mg
	Extrait de Houblon	100 mg
Pour 1 gélule nuit	Extrait de Valériane	100mg
	L-Tryptophane	112 mg
	Vitamine B6	1,4 mg (100% AJR)

- **Conseils d'utilisation** (*mentionnés par le fabricant*):

1 gélule transparente le matin et 1 gélule (verte) le soir à prendre avec un verre d'eau (20 cl) au cours des repas. Programme de 2 semaines, à renouveler si nécessaire.

- **Précautions d'emploi** (*mentionnées par le fabricant*):

Réservé à l'adulte.

Ne convient pas à la femme enceinte ou allaitante et aux personnes allergiques à l'un des constituants.

Ne dispense pas des traitements médicaux habituels.

Analyse :

- **1^{ère} remarque :**

La rhodiola et le houblon ne font pas parti de la liste des plantes autorisées dans la composition des compléments alimentaires. Ces plantes ont donc nécessité une déclaration en reconnaissance mutuelle selon l'article 16. [124] afin que la commercialisation de ce complément alimentaire soit tolérée en France.

- **2^{ème} remarque :**

- Extrait de rhodiola 200mg (comprimé jour) :

La monographie communautaire des plantes médicinales [136], indique que *Rhodiola rosea* L. est traditionnellement utilisée pour soulager temporairement les symptômes liés au stress comme la fatigue et la faiblesse. L'anxiété semble donc moins ciblée ici.

- Extrait de houblon 100mg (comprimés nuit) :

Le houblon est traditionnellement utilisé pour soulager les symptômes légers dus au stress et pour favoriser le sommeil.

- **3^{ème} remarque :**

La dose de vitamine B6 (1.4mg) représente 100% des AJR ce qui est trop élevé. De plus, il faut revenir sur le conseil de prise. En effet il est conseillé de prendre les gélules pendant le repas or il faudrait prendre celle de nuit à distance du repas (30 min avant ou 2h après) pour avoir une meilleure absorption du L-tryptophane.

La prise de ce complément est déconseillée en cas de traitement antidépresseur lié à la présence du Tryptophane. Risque de syndrome sérotoninergique avec les IRS et d'augmentation des effets indésirables des IMAO.

3. Compléments alimentaire n°3

- **Composition :**

Composants	Dosages pour 20 ml
Extrait d'Aubépine	1140 mg *
Extrait de Ballote	1120 mg*
Extrait de Mélisse	1120 mg*
Magnésium	100 mg
Sélénium (sélénite de sodium)	25 µg
Chrome	9 µg

* En équivalence plante sèche

- **Conseils d'utilisation** (*mentionnés par le fabricant*):

1 à 2 dose(s)-bouchon (10 à 20 ml) par jour dans ½ verre d'eau en dehors des repas.

- **Précautions d'emploi** (*mentionnées par le fabricant*):

Il est conseillé de voir avec son médecin en cas de prise de médicaments.

Déconseillé aux femmes enceintes et allaitantes.

Il est recommandé de respecter les doses conseillées, de veiller à avoir une alimentation variée et équilibrée et un mode de vie sain.

Tenir hors de portée des jeunes enfants

Analyse :

- **L'aubépine** ne fait pas parti de la liste des plantes autorisées dans la composition des compléments alimentaires. Une déclaration en reconnaissance mutuelle selon l'article 16. [124] a été nécessaire afin que la commercialisation de ce complément alimentaire soit tolérée en France.

La monographie communautaire des plantes médicinales [136], indique que *Crataegus* spp., est traditionnellement utilisé pour soulager temporairement les symptômes de nervosité cardiaque tels que des palpitations liées à une anxiété légère.

- La ballote : *Ballota nigra* L. *Lamiaceae*. Les parties utilisées sont les sommités fleuries. La ballote appartient à la liste des plantes pouvant entrer dans la composition des compléments alimentaires. Cependant, son activité sédatrice est assez peu documentée et bien qu'il n'existe pas de monographie de l'HMPC (Committee on Herbal Medicinal Products) pour cette plante qui serait traditionnellement utilisée pour soulager les nausées, vomissements et les spasmes digestifs. [126], [147] Son utilisation ne semble pas légitime dans ce complément alimentaire destiné à soulager l'anxiété et les troubles du sommeil.

- Les micronutriments utilisés vont participer au bon fonctionnement du système nerveux. Le magnésium va également permettre de lutter contre les signes physiques de l'anxiété. La présence de chrome peut avoir un intérêt particulièrement si ces troubles sont associés à un sevrage tabagique ou à un régime alimentaire. En effet dans l'organisme le chrome s'associe à d'autres composés pour former le facteur de tolérance au glucose. Celui-ci facilite l'action de l'insuline : on dit que c'est un cofacteur de l'insuline. Ainsi il participe au métabolisme des sucres, aide à corriger les troubles des lipides et participe à la régulation de la sensation de faim en diminuant l'appétit. [148]

- Le sélénite de sodium est moins bien absorbé que le sélénométhionine ou le sélénate. De la présence de sélénium est à prendre en compte chez les personnes à risque de pré-cancers (fumeurs ou personnes exposées depuis de nombreuses années au tabagisme passif, homme ayant une PSA élevée...), puisque le sélénium en excès peut devenir pro-oxydant et augmenter l'incidence de certains cancers.

- La mention « équivalence plante sèche » pour les extraits, ne nous permet pas d'analyser correctement l'intérêt de ces plantes dans ce complément alimentaire. Des données complémentaires concernant les composés chimiques présents dans ces extraits seraient nécessaires.

4. Complément alimentaire n°4

- **Composition :**

Composants	Dosages pour 2 gélules
Huile de cameline	430 mg
Huile de bourrache	322 mg
Extrait de graine de lin	250 mg
Tryptophane	100 mg
Vitamine D3	5 µg*
Vitamine B6	1.4 mg*
Acide folique	200 µg*
Vitamine B12 (Cyanocobalamine)	2.5 µg*

* 100% des VNR : Valeurs Nutritionnelles de Référence

- **Conseils d'utilisation** (*mentionnés par le fabricant*):

2 capsules le soir au coucher avec un grand verre d'eau.

Durée de la complémentation : 30 jours. A renouveler si besoin pendant toute la durée des troubles.

- **Précautions d'emploi** (*mentionnées par le fabricant*):

Il est conseillé aux patients sous antidépresseurs de demander un avis médical avant de prendre ce complément alimentaire.

Déconseillé chez les femmes ayant des antécédents personnels ou familiaux de cancer du sein.

Analyse :

Le fabricant destine ce complément alimentaire aux femmes ménopausées :

- Les huiles de bourrache, de cameline (riches en oméga-3), le tryptophane et les vitamines du groupe B, contribuent à la bonne régulation du système nerveux et permettent de lutter contre l'anxiété, la nervosité et les troubles du sommeil.
- Les huiles aident également à maintenir le bon équilibre hydrolipidique de l'épiderme pour une bonne hydratation, une protection optimum ainsi que la fermeté de la peau.
- La notice du produit indique que les graines de lin contribuent à réduire les désagréments liés à la ménopause telle que les bouffées de chaleurs. Cependant, le manque d'informations concernant l'extrait des graines de lin ne nous permet pas de nous prononcer sur son intérêt dans ce complément alimentaire.
- La vitamine D3 contribue au maintien d'une ossature normale et au fonctionnement normal du système immunitaire.

5. Complément alimentaire n°5

- **Composition :**

Composants	Dosages pour 1 gélule
L-Tryptophane	220 mg
Vitamine B6	252 µg
Chlorure de magnésium	57 mg

- **Conseil d'utilisation** (*mentionnés par le fabricant*):

1 gélule par jour, à avaler avec un verre d'eau (à prendre de préférence en fin de journée, en dehors des repas)

- **Précautions d'emploi** (*mentionnées par le fabricant*):

Il est conseillé aux patients sous antidépresseurs de demander un avis médical avant de prendre ce complément alimentaire.

Analyse

Ce complément alimentaire est destiné aux personnes anxieuses et/ou souffrantes de troubles du sommeil.

Les micronutriments vont permettre le bon fonctionnement du système nerveux.

- Le L-tryptophane en favorisant la sécrétion de sérotonine va agir contre l'anxiété et les troubles du sommeil.

- Le magnésium va aussi permettre de lutter contre les signes physiques de l'anxiété et favoriser la relaxation.

- La vitamine B6 participe au bon fonctionnement du système nerveux en participant à la synthèse des neurotransmetteurs et pourrait favoriser l'absorption du magnésium dans les cellules de l'organisme.

Formule de micronutrition assez complète avec néanmoins un dosage faible en magnésium et un sel inorganique moins bien toléré sur le plan digestif.

6. Complément alimentaire n°6

- **Composition :**

composants	Dosages pour 1 comprimé
Extrait sec de Mélisse	200 mg
Oxyde de Magnésium	112 mg
Vitamine B6	1.4 mg
A-casozépine	2.7 mg

- **Conseil d'utilisation** (*mentionnés par le fabricant*):

Deux gélules le soir après le repas avec un grand verre d'eau.

- **Précautions d'emploi** (*mentionnées par le fabricant*):

Ne pas dépasser la dose journalière recommandée.

Tenir hors de portée des enfants.

Ce complément alimentaire doit être utilisé dans le cadre d'une alimentation variée et équilibrée et d'un mode de vie sain.

Pour votre santé, mangez au moins 5 fruits et légumes par jour

Analyse :

Ce complément alimentaire est indiqué dans les troubles du sommeil associés au stress et à l'anxiété.

La vitamine B6 et le magnésium vont contribuer au bon fonctionnement du système nerveux. Leurs dosages sont corrects, cependant l'oxyde de magnésium qui est un sel inorganique est moins toléré au niveau digestif qu'un sel organique.

La Mélisse va également favoriser le sommeil et soulager le stress et l'anxiété.

L' α -casozépine est un peptide constitué de 10 acides aminés, issu de l'hydrolyse trypsique de la caséine bovine. Des études ont montré qu'il aurait des propriétés anxiolytiques et sédatives en facilitant l'endormissement et en améliorant la qualité du sommeil. [149], [150], [151]

Ce complément alimentaire semble constituer une bonne formule dans la prise en charge des troubles du sommeil liés au stress et à l'anxiété. Néanmoins, la notice précise qu'il peut être utilisé dès 6 ans, or, la présence de Mélisse restreint l'utilisation pour les moins de 12 ans. De plus il ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte ou allaitante.

Pour garantir une sécurité d'emploi, les compléments alimentaires doivent répondre aux obligations de sécurité, de loyauté et d'informations édictées par la réglementation en vigueur. Les produits mis sur le marché doivent être sans danger et porter un étiquetage adéquat afin d'assurer un niveau élevé de protection des consommateurs. Il faut néanmoins faire preuve de prudence. En effet, deux compléments alimentaires ayant des objectifs différents peuvent avoir des ingrédients en commun, particulièrement des vitamines et minéraux. La prise simultanée de ces deux produits, même aux doses recommandées est donc à éviter par mesure de précaution. De plus, les patients, en particulier ceux atteints de maladie chronique, devraient toujours tenir informés leurs professionnels de santé s'ils

prennent des compléments alimentaires. Cependant avec la vente libre, cette démarche risque d'être abandonnée. Ils peuvent alors très facilement se procurer plusieurs produits et les prendre en même temps, sans recevoir aucunes recommandations autres que celles inscrites sur les boîtes qui peuvent nécessiter les explications complémentaires d'un professionnel de santé. Ainsi le professionnel de santé tient une place non négligeable lors de la délivrance d'un complément alimentaire. C'est avant tout grâce à ses connaissances qu'il doit participer à la sécurité d'emploi de ces produits.

Conclusion

Le pharmacien est souvent le premier professionnel de santé à l'écoute des patients du fait de sa disponibilité immédiate sans rendez-vous, en particulier lorsqu'il s'agit de troubles anxieux et du sommeil. Ainsi, il se doit de savoir les reconnaître et évaluer leur gravité afin d'accompagner au mieux les patients et de les orienter directement vers le médecin si nécessaire. De par sa formation initiale le pharmacien a une bonne connaissance des médicaments indiqués dans la prise en charge de l'anxiété et de l'insomnie. Il est également au premier plan dans la dispensation de ces produits et en constate les intérêts mais surtout les limites.

A l'heure où les français font partie des plus grands consommateurs de médicaments au monde, certains professionnels de santé tentent d'apporter de nouvelles solutions comme la micronutrition bien plus respectueuse de notre physiologie. Néanmoins, dans le cadre de pathologies lourdes et chroniques le pharmacien pourra conseiller la micronutrition mais devra s'assurer qu'un suivi médical est en cours. En revanche, la micronutrition peut constituer une aide intéressante chez les sujets souffrants de troubles anxieux et/ou de troubles du sommeil légers venant tout de même à l'encontre de leur bien-être physique et psychique. Le professionnel de santé spécialisé en micronutrition devra alors rechercher l'origine de ces troubles et envisager toutes les pistes potentiellement responsables d'un déficit en micronutriments (ou substances nutritionnelles), afin de conseiller ou de compléter en conséquence.

« Les aliments sont nos premiers médicaments » c'est pourquoi l'éducation du patient pour qu'il devienne acteur de sa santé pourrait être une des clés. Malheureusement ce n'est pas toujours évident face aux changements d'habitudes alimentaires en faveur de produits industriels à moindre qualité nutritive, face à une société où manger « sur le pouce » est devenue chose courante. De plus certaines pathologies, déséquilibres de la flore intestinale ou encore la prise de certains traitements médicamenteux peuvent perturber le statut micronutritionnel. L'ensemble de ces éléments doit être pris en compte dans le rééquilibrage nutritionnel.

Le complément alimentaire vient par définition en complément d'une alimentation saine et équilibrée ou en cas d'impossibilité de suivre un régime alimentaire optimal pour des raisons économiques, sociales, pathologiques ou en cas de déficience avérée nécessitant une supplémentation. Les compléments alimentaires disponibles sur le marché sont parfois très différents (composés, dosages) pour une même indication. Afin d'encadrer et sécuriser leur

délivrance, le pharmacien devrait être en mesure de proposer le complément alimentaire le plus adapté et susceptible d'avoir la meilleure efficacité pour le patient, ainsi que d'identifier de potentielles interactions entre le traitement du patient et les composés présents dans le produit.

S'il n'y a aucun doute sur la place des micronutriments comme acteurs importants dans le bon fonctionnement de notre cerveau, les études concernant la place de chacun d'eux dans la prise en charge de l'anxiété et des troubles du sommeil manquent encore pour certains d'entre eux et sont parfois imprécises. Toutefois la micronutrition intéresse de plus en plus le monde de la santé et de nombreux laboratoires en ont fait leur spécialité. Ainsi l'essor de cette discipline ne fait probablement que commencer et elle pourrait constituer un nouvel outil pour le pharmacien afin qu'il conserve sa place dans le conseil et l'éducation du patient.

NOM et Prénom : COLIN Sarah

TITRE DE LA THESE

Place de la reconnaissance dans le prise en charge
de l'anxiété et de troubles du sommeil : g
compris les compléments alimentaires

Rennes, le 28/01/16

Le Président de thèse :

Le Directeur de thèse : 02914116

VU et Permis d'imprimer
Le Président de l'Université de Rennes1.

G. CATHELINÉAU

Bibliographie

- [1]. Kettaneh A, Stirnemann J, Fain O, Letellier E, Thomas M. Le statut en micronutriments des Franciliens. Revue de la littérature. La Revue de Médecine Interne. juill 2004;25(7):507-13.
- [2]. Étude Individuelle Nationale des Consommations Alimentaires 2 (INCA 2) (2006-2007). Disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/system/files/PASER-Ra-INCA2.pdf>. [Consulté le 6 Février 2016]
- [3]. Wémeau J-L, Vialettes B, Schlienger J-L, Rolling A-C. Endocrinologie, diabète, métabolisme et nutrition pour le praticien. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2014
- [4]. Robinson JG, Stone NJ. Antiatherosclerotic and Antithrombotic Effects of Omega-3 Fatty Acids. The American Journal of Cardiology. août 2006;98(4):39-49.
- [5]. Wong KW. Clinical efficacy of n-3 fatty acid supplementation in patients with asthma. Journal of the American Dietetic Association. janv 2005;105(1):98-105.
- [6]. Das UN. Polyunsaturated fatty acids and atopic dermatitis. Nutrition. juill 2010;26(7-8):719-20.
- [7]. Foster RH, Hardy G, Alany RG. Borage oil in the treatment of atopic dermatitis. Nutrition. juill 2010;26(7-8):708-18.
- [8]. Simopoulos AP. The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. Biomedicine & pharmacotherapy. 2002;56(8):365-79.
- [9]. Cynober L, De Bandt J-P, Moinard C. Le temps des acides aminés est-il revenu ? Nutrition Clinique et Métabolisme. déc 2008;22(4):135-41.
- [10]. Legrand P. les acides gras : structures, fonctions, apports nutritionnels conseillés. Cahiers de Nutrition et de Diététique. Fev 2007 ;42 suppl 1 :3-42
- [11]. Guérineau B. Les secrets de la micronutrition. Paris: A. Michel, pp 384, 2010
- [12]. Chevallier L. Nutrition principes et conseils. Paris: Masson; 2009;31-42.
- [13]. Millet B, Vanelle J-M, Benyaya J. Prescrire les psychotropes. Issy-les-Moulineaux: Elsevier-Masson; 2014 ;434-446.
- [14]. Landman C, Quévrain E. Le microbiote intestinal : description, rôle et implication physiopathologique. La Revue de Médecine Interne [Internet]. déc 2015 [cité 29 janv 2016]; Disponible sur: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0248866315011273>.
- [15]. Clément K. Le microbiote intestinal : un nouvel acteur de la nutrition ? Cahier de nutrition et diététique.2015 ;50 :6S22-6S29
- [16]. Collection des Echos de la micronutrition. microbiote intestinal, la santé du futur... [Internet]. IEDM; Disponible sur: <http://www.iedm.asso.fr/IMG/pdf/echos-44-bd.pdf>. [Consulté le 14 octobre 2015].
- [17]. Colette C, Monnier L. Acides gras: classification, fonction et équilibre entre les différentes familles: Fatty acids: Classification, function and balance between the different families. Médecine des Maladies Métaboliques. 2011;5(3):237-45.

- [18]. Remer T, Manz F. Potential Renal Acid Load of Foods and its Influence on Urine pH. *Journal of the American Dietetic Association*. July 1995;95(7):791-797.
- [19]. Vormann J, Remer T. Dietary, metabolic, physiologic, and disease-related aspects of acid-base balance: foreword to the contributions of the second International Acid-Base Symposium. *The Journal of nutrition*. 2008;138(2):413S - 414S.
- [20]. *Décret n° 2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires*, 2006, Disponible sur <http://www.legifrance.gouv.fr> [Consulté le 22 octobre 2015]
- [21]. Derbre S. *Médicaments, compléments alimentaires, alicaments ou nutraceutiques, comment y voir clair?* Actualités pharmaceutiques, Mai 2010, n°496,p 14 19.
- [22]. Legifrance. Arrêté du 24 juin 2014 établissant la liste des plantes, autres que les champignons, autorisées dans les compléments alimentaires et les conditions de leur emploi. Legifrance. 2014. Disponible sur: <http://www.legifrance.gouv.fr/> . [Consulté le 22 octobre 2015].
- [23]. Code de la santé publique – Article L.5111-1, Disponible sur : <http://www.legifrance.gouv.fr> [Consulté le 22 octobre 2015].
- [24]. Pilorin T, Hébel P. Consommation de compléments alimentaires en France : profil des consommateurs et contribution à l'équilibre nutritionnel. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*. juin 2012;47(3):147-55.
- [25]. Pouchieu C, Andreeva VA, Péneau S, Kesse-Guyot E, Lassale C, Hercberg S, et al. Sociodemographic, lifestyle and dietary correlates of dietary supplement use in a large sample of French adults: results from the NutriNet-Santé cohort study. *British Journal of Nutrition*. oct 2013;110(08):1480-91.
- [26]. Les compléments alimentaires : les chiffres du marché en 2014. Disponible sur : <http://www.synadiet.org/les-complements-alimentaires/le-marche/les-chiffres-du-marche-en-2014>. [Consulté le 6 février 2016].
- [27]. Geller AI, Shehab N, Weidle NJ, Lovegrove MC, Wolpert BJ, Timbo BB, et al. Emergency Department Visits for Adverse Events Related to Dietary Supplements. *New England Journal of Medicine*. 15 oct 2015;373(16):1531-40.
- [28]. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, État des lieux de la consommation des benzodiazépines en France, décembre 2013, Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/> [Consulté le 29 octobre 2015].
- [29]. Lagnaoui R, Depont F, Fourrier A, Abouelfath A, Bégaud B, Verdoux H & al. (2004) Patterns and correlates of benzodiazepine use in the French general population. *Eur J Clin Pharmacol* ; 60(7) : 523-9.
- [30]. Clere N, Robert T. Anxiété mineure : du symptôme au trouble. *Actualités Pharmaceutiques*. nov 2014;53(540):37-9.

- [31]. Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, Bruffaerts R, Brugha TS, Bryson H, & al. (2004) Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand Suppl.*; 420: 2 -6
- [32]. Société Américaine de psychiatrie, DSM IV, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4ème édition, Ed. Masson, 2003, Paris, 1120 pp.
- [33]. Le Theme S, Sommeil D. Ministère de la Santé et des Solidarités. 2006;pp 6-8.
- [34]. Beck F, Léon C, Pin-Le Corre S, Léger D. Troubles du sommeil : caractéristiques sociodémographiques et comorbidités anxiodépressives. Etude (Baromètre santé INPES) chez 14 734 adultes en France. *Revue neurologique*. 2009 ; 165 (46) : 933-942.
- [35]. Léger D, Ohayon M, Beck F, Vecchierini M-F. Prévalence de l'insomnie : actualité épidémiologique. *Médecine du Sommeil*. oct 2010;7(4):139-45.
- [36]. Boulenger J-P, Lépine J-P. Les troubles anxieux. Paris: Médecine sciences publications-Lavoisier; 2014,328p
- [37]. George DT, Nutt DJ, Rawlings RR, Phillips MJ, Eckardt MJ, Potter WZ & al. Behavioral and endocrine responses to clomipramine in panic disorder patients with or without alcoholism. *Biol Psychiatry*. 1997;37(2):112-9.
- [38]. Graeff FG, Guimarães FS, De Andrade TG & Deakin JF. Role of 5-HT in stress, anxiety, and depression. *Pharmacol Biochem Behav*. 1996;54(1):129-41.
- [39]. Johnson PL, Lightman SL & Lowry CA. (2004) A functional subset of serotonergic neurons in the rat ventrolateral periaqueductal gray implicated in the inhibition of sympathoexcitation and panic. *Ann N Y Acad Sci* ; 1018 : 58-64.
- [40]. Clive P., Pharmacologie intégrée, Ed. De Boeck supérieur, Paris, 1999, 606 pp.
- [41]. Pillay NS & Stein DJ. Emerging anxiolytics. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2007; 12(4):541-54.
- [42]. Olsen RW, Chang C-SS, Li G, Hanchar HJ & Wallner M. Fishing for allosteric sites on GABA (A) receptors. *Biochem Pharmacol*. 2004; 68(8):1675-84.
- [43]. Charney DS, Woods SW & Heninger GR. Noradrenergic function in generalized anxiety disorder: effects of yohimbine in healthy subjects and patients with generalized anxiety disorder. *Psychiatry Res.*; 27(2) : 173-82.
- [44]. Challamel M-J, Franco P, Hardy M. Mécanismes de régulation du cycle veille/sommeil et fonctions du sommeil : Le sommeil de l'enfant. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; pp 23-30, 2009.
- [45]. Jouvet M. The role of monoamines and acetylcho-line-containing neurons in the regulation of the sleep-waking cycle. *Ergeb Physiol* 1972; 64: 166–307.
- [46]. Portas CM, Bjorvatn B, Ursin R. Serotonin and the sleep/wake cycle : special emphasis on microdialysis studies. *Prog Neurobiol* 2000; 60: 13–35.

- [47]. Claustrat B. Mélatonine et troubles du rythme veille-sommeil. *Médecine du Sommeil*. janv 2009;6(1):12-24.
- [48]. Lavie P. Melatonin: role in gating nocturnal rise in sleep propensity. *J Biol Rhythms* 1997; 12:657-65.
- [49]. Zigmond AS, Snaith RP. The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. juin 1983;67(6):361-70.
- [50]. Taillard J. L'évaluation du chronotype en clinique du sommeil. *Médecine du Sommeil*. janv 2009;6(1):31-4.
- [51]. Adan A, Almirall H. Horne & Östberg morningness-eveningness questionnaire: A reduced scale. *Personality and Individual Differences*. janv 1991;12(3):241-53.
- [52]. Coudron O. Approche nutritionnelle et chrono biologique des états d'humeur NAFAS 2001-vol 5-13,18.
- [53]. Curtay JP. la nutrithérapie, bases scientifiques et pratique médicale; BOIRON Lyon 1999.
- [54]. Durlach J, Bara M. le magnésium en biologie et en médecine EM inter Paris 2000.
- [55]. Tarasov EA, Blinov DV, Zimovina UV, Sandakova EA. Magnesium deficiency and stress: Issues of their relationship, diagnostic tests, and approaches to therapy. *Ter Arkh*. 2015;87(9):114-22.
- [56]. Jacka FN, Overland S, Stewart R, Tell GS, Bjelland I, Mykletun A. Association between magnesium intake and depression and anxiety in community-dwelling adults: the Hordaland Health Study. *Aust N Z J Psychiatry*. 2009 Jan;43(1):45-52.
- [57]. Penquer'h M, Picot D, Vigneau C. Le magnésium : super cation méconnu ? *Revue générale et enquête auprès des généralistes d'Ille-et-Vilaine : Néphrologie & Thérapeutiques* 2014 ; 10 : 25-34.
- [58]. Monem Badran A, Crenn P. Les sels de magnésium oraux : Nutrition clinique et métabolisme 2009 ; 23 : 9-15.
- [59]. Blanchard A, Vargas-Poussou R. Magnesium disorders *Néphrologie & Thérapeutique*. 2012 ;8 :482-491
- [60]. Badran A-M, Joly F, Messing B. L'hypomagnésémie : causes, manifestations et traitement. *Nutrition Clinique et Métabolisme*. sept 2004;18(3):127-30.
- [61]. Fromm L, Heath DL, Vink R & Nimmo AJ. (2004) Magnesium attenuates post-traumatic depression/anxiety following diffuse traumatic brain injury in rats. *J Am Coll Nutr* ; 23(5):529S - 533S.
- [62]. Poleszak E, Szewczyk B, Kędzierska E, Wlaź P, Pilc A, Nowak G. Antidepressant- and anxiolytic-like activity of magnesium in mice. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. mai 2004;78(1):7-12.

- [63]. De Souza MC, Walker AF, Robinson PA, Bolland K. A synergistic effect of a daily supplement for 1 month of 200 mg magnesium plus 50 mg vitamin B6 for the relief of anxiety-related premenstrual symptoms: a randomized, double-blind, crossover study. *Journal of women's health & gender-based medicine*. 2000;9(2):131-9.
- [64]. Nielsen FH, Johnson LK, Zeng H. Magnesium supplementation improves indicators of low magnesium status and inflammatory stress in adults older than 51 years with poor quality sleep*. *Magnesium Research*. 2010;23(4):158-68.
- [65]. Abbasi B, Kimiagar M, Sadeghnia K, Shirazi MM, Hedayati M, Rashidkhani B. The effect of magnesium supplementation on primary insomnia in elderly: a double blind placebo-controlled clinical trial. *Journal of Research in Medical Sciences*. 2012;17(12):1161-1169
- [66]. Firoz M, Graber M. Bioavailability of US commercial magnesium preparations : *Magnes Res* 2001 ;14 :257-62.
- [67]. Ducros V, Favier A. Métabolisme du sélénium. *EMC-endocrinologie*. 2004;1(1):19-28.
- [68]. Rayman MP. The importance of selenium to human health. *The lancet*. 2000; 356(9225):233-41.
- [69]. Benton D, Cook R. Selenium supplementation improves mood in a double-blind crossover trial. *Biol Psychiatry* 1991;29:1092-1098.
- [70]. Gosney MA et Al. Effect of micronutrient supplementation on mood in nursing home residents. *Gerontology*. 2008; 54(5): 292-9.
- [71]. Bargellini A et Al. Trace element, anxiety and immune parameters in patients affected by cancer. *J Trace Elem Med Biol*. 2003;17 Suppl 1:1-9.
- [72]. Scientific Committee on Food. Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Selenium. Nov 2000.
- [73]. Richard MJ, Belleville F, Chalas J, Ceballos-Picot I, Vitoux D, Boyer MJ, et al. Les glutathion peroxydases : intérêt de leur dosage en biologie clinique. *Ann Biol Clin*. 1997 ;55 :195-207.
- [74]. Favier A. Supplémentation et mesure du statut biologique en micronutriments: intérêt en pratique médicale: Micronutrients supplementation and biological status investigation: Interest in clinical practice. *Médecine des maladies métaboliques*. 2009;3(5):467-75.
- [75]. Césarini J-P. Le sélénium: actualités. Montrouge (Hauts-de-Seine): John Libbey Eurotext. Pp 27-36, 2004.
- [76]. Fain O. Le retour des carences vitaminiques. *La Revue de médecine interne*. 2000;21(11):941-2.
- [77]. Hercberg S, Preziosi P, Galan P, Deheeger M, Papoz L, Dupin H. Vitamin status of a healthy French population : dietary intakes and biochemical markers. *Int J Vitamin Nutr Res* 1994 ; 64 : 220-3.

- [78]. Williams R.D. & al., (1983) Induced thiamine deficiency in man; relation of depletion of thiamine to development of biochemical defect and of polyneuropathy, *Arch. Intern. Med.* 71: 38-53.
- [79]. Woessner J, Receveur MC, Malvy D, Taytard A. Épidémiologie de la tuberculose à Mayotte. *Bull Soc Pathol Exot.* 2008;101(4):316-22.
- [80]. Pillon F, Allaert F-A. Traitement des troubles anxieux par compléments alimentaires. *Actualités Pharmaceutiques.* oct 2013;52(529):49-51.
- [81]. Les vitamines B coenzymées, directement utilisables par l'organisme. *Nutra News : Sciences, Nutrition, Prévention et Santé.* Déc 2008.
- [82]. Guillard J-C. Vitamines hydrosolubles (I). Thiamine, riboflavine, niacine, acide pantothénique, vitamine B6 et biotine. *EMC- Endocrinologie-Nutrition,* Oct 2012 ;9(4):1-28.
- [83]. Yasuhito M, Satoshi M, Moritoki E, Kiyoshi M. Low Serum Concentrations of Vitamin B6 and Iron Are Related to Panic Attack and Hyperventilation Attack. *Acta Med. Okayama,* Avr 2013;67(2):99-104.
- [84]. Huang YC, Wahlqvist ML, Lee MS. Sleep quality in the survival of elderly taiwanese: roles for dietary diversity and pyridoxine in men and women. *J Am Coll Nutr.* 2013;32(6):417-27.
- [85]. Martineau J, Barthelemy C, Garreau B, Lelord G. Vitamin B6, Magnesium and Combined B6-Mg: Therapeutic Effects in Childhood Autism. *Biol Psychiatry,* 1985;20:467-478.
- [86]. Joubert F, Hammoud C, Chevallier R. Carences vitaminiques (hormis la carence en vitamine D). *Encyl Med Chir (Edition Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), Pédiatrie,*4-056-A-10,2000,15p.
- [87]. Gilbody S, Lightfoot T & Sheldon T. (2007) Is low folate a risk factor for depression? A meta-analysis and exploration of heterogeneity. *J Epidemiol Community Health;* 61(7) 631 7.
- [88]. Copen A & Bolander-Gouaille C, (2005) Treatment of depression: time to consider folic acid and vitamin B12, *J. Psychopharmacol;* 19:59-65.
- [89]. Lazarou C, Kapsou M. The role of folic acid in prevention and treatment of depression: An overview of existing evidence and implications for practice. *Complementary Therapies in Clinical Practice.* août 2010;16(3):161-6.
- [90]. Sharpley AL, Hockney R, McPeake L, Geddes JR, Cowen PJ. Folic acid supplementation for prevention of mood disorders in young people at familial risk: A randomised, double blind, placebo controlled trial. *Journal of Affective Disorders.* oct 2014;167:306-11.
- [91]. Van der Spek V., *Nutrition et bien-être mental : pourquoi et comment notre alimentation influence notre cerveau ?* Ed. De Boeck, Bruxelles, 2012, 345 pp.
- [92]. Zittoun J. Métabolisme des folates et des cobalamines. *Méthodes d'exploration. Immuno-analyse & Biologie Spécialisée.* 1992;7(2):9-15.

- [93]. Guéant JL, Adjalla C, Lambert D, Nicolas JP. Physiologie et pathologie de l'assimilation des cobalamines (vitamine B12). Original Research Article. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*. June 1993 ;8(2) : 89-96.
- [94]. Andrès E, Vogel T, Kaltenbach G, Lang P-O. Malabsorption des cobalamines alimentaires et carence en vitamine B12 chez l'adulte et chez le sujet âgé : quel est le problème ? *La Revue de Médecine Interne* [Internet]. févr 2016 [cité 8 févr 2016]; Disponible sur: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0248866316000308>.
- [95]. Le Guenno G, Quilliot D. Conduite à tenir devant une carence en vitamine B12 (cobalamine). *Nutrition Clinique et Métabolisme*. mai 2014;28(2):130-4.
- [96]. Abalo C, Perrin MO, Tronel H, Nicolas JP. Aspect nutritionnel, biochimique et clinique de l'hyperhomocystéinémie. *Nutr Clin Métabolique*. 1997 ;11 :201-211.
- [97]. Bottiglieri T. Folate, Vitamin B12, and S-Adenosylmethionine. *Psychiatric Clinics of North America*. mars 2013;36(1):1-13.
- [98]. Delle Chiaie R, Pancheri P, Scapicchio P. Efficacy and tolerability of oral and intramuscular S-adenosyl-L-methionine 1, 4-butanedisulfonate (SAME) in the treatment of major depression: comparison with imipramine in 2 multicenter studies. *The American journal of clinical nutrition*. 2002;76(5):1172S-1176S.
- [99]. Kelly G. The co-enzyme forms of vitamin B12: Toward an understanding of their therapeutic potential. *Alt Med Rev*. 1997;2(6):459-471.
- [100]. Ikeda M, Asai M, Moriya T, Sagara M, Inoué S, Shibata S. Methylcobalamin amplifies melatonin-induced circadian phase shifts by facilitation of melatonin synthesis in the rat pineal gland. *Brain research*. 1998;795(1):98-104.
- [101]. Andrès E, Loukili NH, Noel E, Kaltenbach G, Ben Abdelgheni M, Perrin AE, et al. Vitamin B12 (cobalamin) deficiency in elderly patients. *CAMJ* 2004;171:251-60
- [102]. Andrès E, Affenberger S, Vinzio S, Noel E, Kaltenbach G, Schlienger J-L. Carences en vitamine B12 chez l'adulte : étiologies, manifestations cliniques et traitement. *La Revue de Médecine Interne*. déc 2005;26(12):938-46.
- [103]. Bazinet RP, Layé S. Polyunsaturated fatty acids and their metabolites in brain function and disease. *Nat Rev Neurosci* 2014;15(12):771-85.
- [104]. Daniel N. Impact des acides gras oméga-3 sur les désordres métaboliques associés à l'obésité: rôle potentiel du microbiote intestinal [Internet]. Université Laval; 2015 [cité 8 févr 2016]. Disponible sur: <http://www.theses.ulaval.ca/2015/31969/31969.pdf>
- [105]. Layé S. Omega 3, the necessary fatty acids for the brain. *Cahiers de nutrition et de diététique* 2015; 50 : 61-62.
- [106]. Guesnet P, Alessandri J-M, Vancassel S, Denis I, Laviolle M. Acides gras oméga 3 et fonctions cérébrales. *Nutrition Clinique et Métabolisme*. sept 2005;19(3):131-4.

- [107]. Kiecolt-Glaser JK, Belury MA, Andridge R, Malarkey WB, Glaser R. Omega-3 supplementation lowers inflammation and anxiety in medical students: A randomized controlled trial. *Brain, Behavior, and Immunity*. nov 2011;25(8):1725-34.
- [108]. Leonard B, Maes M. Mechanistic explanations how cell-mediated immune activation, inflammation and oxidative and nitrosative stress pathways and their sequels and concomitants play a role in the pathophysiology of unipolar depression. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. févr 2012;36(2):764-85.
- [109]. Wani AL, Bhat SA, Ara A. Omega-3 fatty acids and the treatment of depression: a review of scientific evidence. *Integrative Medicine Research*. sept 2015;4(3):132-41.
- [110]. Wurtman R.J. Les aliments qui modifient le fonctionnement du cerveau: In *ces hormones qui nous gouvernent*, 1990, Paris, Belin, pp 110-126.
- [111]. Le concept d'alimentation spécifique modulée : les effets remarquables de la lactalbumine sur l'activité sérotoninergique. *Information scientifique.IEDM*, n°19. Fev 2015.
- [112]. Cowen PJ, Smith KA. Serotonin, dieting and bulimia nervosa. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 1999;467:101-104.
- [113]. Argyropoulos SV, Hood SD, Adrover M, Bell CJ, Rich AS, Nash JR, et al. Tryptophan depletion reverses the therapeutic effect of selective serotonin reuptake inhibitors in social anxiety disorder. *Biological Psychiatry*. oct 2004;56(7):503-9.
- [114]. Bell C, Abrams J, Nutt D. Tryptophan depletion and its implications for psychiatry. *The British Journal of Psychiatry*. 2001;178(5):399-405
- [115]. Klaassen T, Klumperbeek J, Deutz NE, van Praag HM, Griez E. Effects of tryptophan depletion on anxiety and on panic provoked by carbon dioxide challenge. *Psychiatry research*. 1998;77(3):167-74.
- [116]. Young SN, Leyton M. The role of serotonin in human mood and social interaction: insight from altered tryptophan levels. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2002;71(4):857-65.
- [117]. Silber BY, Schmitt JAJ. Effects of tryptophan loading on human cognition, mood, and sleep. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. févr 2010;34(3):387-407.
- [118]. Nicholson AN, Stone BM. L-tryptophan and sleep in healthy man. *British journal of clinical pharmacology*. 1979;7(4),418P-419P.
- [119]. Mason R. L-theanine boosts alpha waves, promote alert relaxation: Alternative complementary therapies. *The official Journal of the Society of Integrative Medicine*. Apr 2001;7(2):91-94.
- [120]. Nobre AC, Rao A, Owen GN, others. L-theanine, a natural constituent in tea, and its effect on mental state. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2008;17(suppl 1):167-8.

- [121]. Nathan PJ, Lu K, Gray M, Oliver C. The neuropharmacology of L-theanine (N-ethyl-L-glutamine): a possible neuroprotective and cognitive enhancing agent. *J Herb Pharmacother.* 2006;6(2):21-30.
- [122]. Jang H-S, Jung JY, Jang I-S, Jang K-H, Kim S-H, Ha J-H, et al. L-theanine partially counteracts caffeine-induced sleep disturbances in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior.* avr 2012;101(2):217-21.
- [123]. Lyon MR, Kapoor MP, Juneja LR. The effects of L-theanine (Suntheanine) on objective sleep quality in boys with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Altern Med Rev.* 2011;16(4):348-54.
- [124]. Légifrance. Article 16. Décret n°2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires. Disponible sur: <http://www.legifrance.gouv.fr/>. [Consulté le 8 février 2016]
- [125]. Bremness L. Les plantes médicinales et aromatiques. Larousse, pp 160, 2012
- [126]. Hennebelle T, Sahpaz S, Bailleul F. Plantes sédatives : évaluation pharmacologique et clinique. *Medecine du sommeil.* 2007;4 :4-14.
- [127]. Benke D, Barberis A, Kopp S, Altmann K.H, Schubiger M, Vogt KE, Rudolph U, Möhler H. GABAA receptors as in vivo substrate for the anxiolytic action of valerianic acid, a major constituent of valerian root extracts. *Neuropharmacology* 2009 ;56(1) :174-181.
- [128]. Murphy K, Kubin ZJ, Shepherd JN, Ettinger, R.H. Valeriana officinalis root extracts have potent anxiolytic effects in laboratory rats. *Phytomedicine.* 2010 ;17 :674–678.
- [129]. Khom S, Strommeier B, Ramharter J, Schwarz T, Shwarzer C, Erker T, Ecker GF, Mulzer J, Hering S. Valerianic acid derivatives as novel subunit-selective ligands -in vitro and in vivo characterization. *British Journal of Pharmacology.* 2010 ;161(1) :65–78.
- [130]. Felgentreff F, Becker A, Meier B, Brattström A. Valerian extract characterized by high valerianic acid and low acetoxy valerianic acid contents demonstrates anxiolytic activity. *Phytomedicine.* oct 2012;19(13):1216-22.
- [131]. Dietz BM, Mahady GB, Pauli GF, Farnsworth NR. Valerian extract and valerianic acid are partial agonists of the 5-HT_{5a} receptor in vitro. *Molecular Brain Research.* août 2005;138(2):191-7.
- [132]. Brattström A. Scientific Evidence for a Fixed Extract Combination (Ze 91019) from Valerian and Hops traditionally used as a Sleep-inducing Aid. *Wiener Medizinische Wochenschrift.* juill 2007;157(13-14):367-70.
- [133]. Behboodi Moghadam Z, Rezaei E, Shihood Gholami R, Kheirkhah M, Haghani H. The effect of Valerian root extract on the severity of premenstrual syndrome symptoms. *Journal of Traditional and Complementary Medicine [Internet].* janv 2016 [cité 9 févr 2016]; Disponible sur: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2225411015000917>
- [134]. EMA : European Medicines Agency. Disponible sur : <http://www.ema.europa.eu/>. [Consulté le 9 février 2016].

- [135]. Patočka J, Jakl J. Biomedically relevant chemical constituents of *Valeriana officinalis*. *Journal of Applied Biomedicine*. 2010;8(1):11-8.
- [136]. Final community herbal monograph. Disponible sur : <http://www.ema.europa.eu/>. [Consulté le 8 février 2016]
- [137]. Rolland A, Fleurentin J, Lanhers MC, Younos C, Misslin R, Mortier F, Pel JM. Behavioural Effects of the American Traditional Plant *Eschscholzia californica*: Sedative and Anxiolytic Properties. *Planta Med*. 1991;57(3):212-216
- [138]. Rolland A, Fleurentin J, Lanhers MC, Misslin R, Mortier F. Neurophysiological effects of an extract of *Eschscholzia californica* Cham. (Papaveraceae). *Phytother Res*. Aug 2001;15(5):377-81.
- [139]. Hanus M, Lafon J, Mathieu M. 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. *Current Medical Research and Opinion*. 2004;20(1):63-71.
- [140]. Fedurco M, Gregorová J, Šebrlová K, Kantorová J, Peš O, Baur R, et al. Modulatory Effects of *Eschscholzia californica* Alkaloids on Recombinant GABA_A Receptors. *Biochemistry Research International*. 2015;2015:1-9.
- [141]. Cases J, Ibarra A, Feuillère N, Roller M, Sukkar SG. Pilot trial of *Melissa officinalis* L. leaf extract in the treatment of volunteers suffering from mild-to-moderate anxiety disorders and sleep disturbances. *Mediterranean Journal of Nutrition and Metabolism*. déc 2011;4(3):211-8.
- [142]. Hajhashemi V, Safaei A. Hypnotic effect of *Coriandrum sativum*, *Ziziphus jujuba*, *Lavandula angustifolia* and *Melissa officinalis* extracts in mice. *Research in pharmaceutical sciences*. 2015;10(6):477.
- [143]. Awad R, Muhammad A, Durst T, Trudeau VL, Arnason JT. Bioassay-guided fractionation of lemon balm (*Melissa officinalis* L.) using an *in vitro* measure of GABA transaminase activity. *Phytotherapy Research*. août 2009;23(8):1075-81.
- [144]. Awad R, Levac D, Cybulska P, Merali Z, Trudeau VL, Arnason JT. Effects of traditionally used anxiolytic botanicals on enzymes of the γ -aminobutyric acid (GABA) system. This article is one of a selection of papers published in this special issue (part 1 of 2) on the Safety and Efficacy of Natural Health Products. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*. sept 2007;85(9):933-42.
- [145]. Lin S-H, Chou M-L, Chen W-C, Lai Y-S, Lu K-H, Hao C-W, et al. A medicinal herb, *Melissa officinalis* L. ameliorates depressive-like behavior of rats in the forced swimming test via regulating the serotonergic neurotransmitter. *Journal of Ethnopharmacology*. déc 2015;175:266-72.
- [146]. OVP-Editions du Vidal. Europharm. Guide des compléments alimentaires. OVP-Editions du Vidal; 1996.

[147]. Monographie Ballote noire. Disponible sur : <http://webprod.hc-sc.gc.ca/>. [Consulté le 10 février 2016].

[148]. Les minéraux, indispensables à de nombreux processus vitaux de l'organisme. NutraNews. Juin 2009 :7-15.

[149]. Bénézéch M, Mullens E, Lalonde R, Desor D, Messaoudi M. Un anxiolytique naturel : l'hydrolysate trypsique de caséine alpha-s1 de lait bovin. Son intérêt en médecine humaine et vétérinaire. Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique. oct 2009;167(8):605-10.

[150]. Guesdon B, Messaoudi M, Lefranc-Millot C, Fromentin G, Tomé D, Even PC. A tryptic hydrolysate from bovine milk α S1-casein improves sleep in rats subjected to chronic mild stress. Peptides. juin 2006;27(6):1476-82.

[151]. Miclo L. Characterization of a-casozepine, a tryptic peptide from bovine α S1-casein with benzodiazepine-like activity. The FASEB Journal [Internet]. 8 juin 2001 [cité 10 févr 2016]; Disponible sur: <http://www.fasebj.org/cgi/doi/10.1096/fj.00-0685fje>

Annexe 1:Questionnaire alimentaire : QA

o Quelles sont vos habitudes alimentaires ?

Boissons : quelle quantité buvez-vous environ chaque jour ?

- Eau (laquelle) :
- Soda (lesquels) :
- Vin (lesquels) :
- Alcool (lesquels) :
- Café :
- Thé :

Combien de fois par semaine consommez-vous... ?

- De la viande (lesquelles et mode de cuisson) :
- Du poisson (lesquels et mode de cuisson) :
- Des oeufs (modes de cuisson) :

- Des produits laitiers :
- Lait (Quelle quantité par jour ?) :
- Lait entier :
- Lait 1/2 écrémé :
- Lait écrémé :
- Lait de vache :
- Lait de chèvre :
- Autres :
- Fromages (lesquels) :
- Yaourts (lesquels) :

- Des céréales lesquelles :
- Du pain (lequel) :
- Des féculents (pâtes, riz, pommes de terre) :

- Des légumineuses (lentilles, haricots blancs, pois, fèves) :
- Des fruits :
- Des légumes cuits :

- Des crudités :
- Des pâtisseries (gâteaux, sucreries, barres chocolatées) :
- Des viennoiseries (croissants, pains au chocolat...) :

- Quelle(s) huile(s) d'assaisonnement utilisez-vous?

o Quel est votre équilibre alimentaire sur une journée ?

Nombre de portions	Eau Grp 1	Protéines Grp 2	Laitages Grp 3	Produits céréaliers Grp 4	Fruits et légumes Grp 5	Sucreries, boissons sucrées
Petit déjeuner						
Déjeuner						
Goûter						
Dîner						
En dehors des repas						

o Comment calculer vos portions ?

J'utilise les équivalences de portions ...

	1 portion =
Groupe 1 : Eau	1 verre de 25cl
Groupe 2 : Protéines	1 morceau de viande = 1 part de poisson = 2 œufs
Groupe 3 : Laitages	1 bol de lait = 1 yaourt = 1 part de fromage (1/8 camembert)
Groupe 4 : Produits céréaliers	1 bol de céréale, de muesli ou de flocons d'avoine = 1 morceau de pain = 1 tarte = 1 assiette de riz, de pâtes ou de pommes de terre = 1 assiette de lentilles ou de haricots blancs = 1 assiette de semoule.
Groupe 5 : Fruits et légumes	1 fruit = 1 salade de fruits = 1 compote = 1 salade = 1 crudité = 1 assiette de légumes cuits
Sucreries et boissons sucrées	20 cl de boisson sucrée = 1 barre de chocolat = 1 gâteau = 1 croissant = 5 bonbons

Pour équilibrer et diversifier son alimentation tous le jour

Une pyramide bien équilibrée comprend:



Le principe

Pour équilibrer harmonieusement son alimentation, il est utile de construire sa pyramide alimentaire sur une journée

Annexe 2: Dépistage de Déficit Micronutritionnel : DDM

Veuillez bien répondre à l'ensemble de ces questions en utilisant la cotation suivante :

0 = Je ne ressens **jamais** ce symptôme.

1 = Je ressens **de temps en temps** ce symptôme... mais il est peu gênant.

2 = Je ressens ce symptôme de **manière répétée**... il est assez gênant.

Je souhaiterais m'en débarrasser

3 = Je ressens ce symptôme **en permanence**... il me gêne beaucoup.

Je n'arrive pas à m'en débarrasser.

Fatigue et troubles de l'humeur

0 1 2 3

Je me sens fatigué(e)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
J'ai des difficultés à me motiver	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
J'ai des problèmes de sommeil	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
J'ai des difficultés de concentration	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
J'ai des difficultés de mémoire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je me sens anxieux (se)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je me sens angoissé(e) je me sens déprimé(e)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Total score A =

Troubles digestifs

Je ressens des brûlures à l'estomac	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
J'ai des reflux acides	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je ressens des nausées	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
J'ai des diarrhées	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je suis constipé(e)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je présente des alternances diarrhée/constipation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
J'ai des ballonnements après manger	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
J'ai des crises de colite	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Total score B =

Troubles ostéo-articulaires et dégénératifs

Je ressens des douleurs au niveau du dos, du cou	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je souffre des articulations	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
J'ai mal dans les muscles, les tendons	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Quand je fais du sport, je me blesse facilement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
J'ai une maladie rhumatismale	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Je souffre des yeux (cataracte, yeux secs...)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Total score C =

Troubles infectieux

Je présente régulièrement les troubles suivants :	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
▪ maux de gorge, angines, rhumes, sinusites, otites	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
▪ bronchites, infections des poumons	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
J'ai régulièrement des infections urinaires	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
J'ai régulièrement des infections génitales	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

J'ai régulièrement des infections digestives
 J'ai régulièrement des infections cutanées

Total score D =

Troubles cutanés

J'ai la peau sèche
 Je fais régulièrement de l'eczéma
 Je fais de l'acné
 J'ai souvent de l'herpès au niveau du visage
 Je perds mes cheveux ; ils sont ternes, cassants
 Mes ongles sont cassants ; ils se dédoublent

Total score E =

Troubles circulatoires

J'ai les jambes lourdes
 Je fais de l'oedème (chevilles, mains, doigts...)
 J'ai souvent les extrémités froides
 J'ai des fourmillements aux extrémités
 J'ai des troubles avant les règles (seins tendus, douleurs, fatigue)

Total du score F=

Je consomme régulièrement

1 2 3

Du tabac

- de 1 à 4 cigarettes par jour = 1
- de 5 à 15 cigarettes par jour = 2
- Plus de 15 cigarettes par jour = 3

De l'alcool

- Plus de 3 verres et moins de 75cl de vin par jour = 1
- Entre 75 et 150 cl par jour = 2
- Plus de 150 cl par jour = 3

Un médicament

- Régulièrement = 2
- Tous les jours = 3

J'utilise un contraceptif

- Oral (pilule) = 3
- Stérilet = 3

Je suis donneur de sang = 3

Total du score G=

Score total

A + B + C + D + E + F + G =

Annexe 3: L'échelle D.N.S. : Où j'en suis avec mes neuromédiateurs ?

Les scores D, N, et S sont des scores de probabilité d'hypofonctionnement dans chacun de ces 3 axes :

- D : Dopamine,
- N : Noradrénaline,
- S : Sérotonine.

La correction nutritionnelle du score S est toujours prioritaire.

Interprétation du score S :

- entre 10 et 14 : score moyen
- entre 15 et 19 : score fort
- entre 20 et 30 : score très fort

Veuillez bien répondre à l'ensemble de ces questions, en utilisant la cotation suivante :

0 = symptôme **absent**

1 = symptôme **modéré**

2 = symptôme **gênant**

3 = symptôme **très gênant**

Dopamine

- | | 0 | 1 | 2 | 3 |
|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| • Vous sentez-vous moins motivé(e) ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • Portez-vous moins d'intérêt à vos occupations ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • Avez-vous tendance à vous replier sur vous ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • Etes-vous moins attiré(e) par vos hobbies ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • Recherchez-vous moins les contacts avec vos ami(e)s ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • Avez-vous des problèmes de concentration ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • Vous sentez-vous l'esprit moins créatif ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • Avez-vous des difficultés à faire de nouveaux projets ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • Votre sommeil est-il agité, non reposant, insatisfaisant ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • Vous sentez-vous fatigué(e) ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Score D =

Noradrénaline

- | | | | | |
|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| • Vous sentez-vous déprimé(e) ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • Souffrez-vous moralement ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| • Avez-vous l'impression de fonctionner au ralenti ? | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

- Ressentez-vous moins de désir ?
- Avez-vous des difficultés à prendre du plaisir ?
- Ressentez-vous une baisse d'appétit sexuel ?
- Avez-vous des difficultés avec votre mémoire ?
- Avez-vous des difficultés pour apprendre ?
- Vous sentez-vous mal aimé(e) ?
- Etes-vous fatigué(e) moralement ?

Score N =

Serotonine

- Vous sentez-vous irritable ?
- Vous sentez-vous impatient(e) ?
- Avez-vous des difficultés à supporter les frustrations et les contraintes ?
- Vous sentez-vous agressif (ve) ?
- Vous sentez-vous incompris(e) ?
- Etes-vous attiré(e) par le sucré ou le chocolat en fin de journée ?
- Vous sentez-vous dépendant(e) d'activité répétitive? (tabac, alcool, grignotage, sport intensif, achats compulsifs)
- Avez-vous des difficultés à vous endormir ?
- sentez-vous vulnérable au stress ?
- Vous sentez-vous « d'humeur changeante » ?

Score S =

Score total D.N.S =

Annexe 4: Le Questionnaire de Vulnérabilité Digestive : QVD

A. Antécédents familiaux

Avez-vous un antécédent familial (père, mère ou frère, sœur), qui ait présenté une ou des infections suivantes : (Cocher si réponse positive)

- Allergie
- Diabète
- Maladie de Crohn
- Maladie cœliaque
- Rhumatisme inflammatoire
- Psoriasis

Total A (nombre de cases cochées) =

B. Antécédents personnels

Avez-vous un antécédent personnel parmi les infections suivantes : (Cocher si réponse positive)

- Allergie
- Intolérance au lait
- Eczéma
- Urticaire
- Asthme
- Infection digestive

Total B (nombre de cases cochées) =

C. Actuellement, êtes-vous sujet à une des perturbations suivantes :

- Trouble digestif fréquent
- Fatigue permanente
- Troubles de l'humeur
- Infections récidivantes
- Problèmes de peau
- Douleurs traînantes des articulations
- Migraines récidivantes

Total C (nombre de cases cochées) =

D. Actuellement présentez-vous ?

- Une intolérance alimentaire
- Une intolérance au gluten
- Un rhumatisme inflammatoire
- Un diabète

- Une maladie digestive
- De l'asthme
- Une maladie de la peau

Total D (nombre de cases cochées) =

Score total Q.V.D =

Annexe 5: Le Questionnaire HAD

Pour remplir ce questionnaire : Entourez la bonne réponse à chaque question, puis faites le total comme il est indiqué en bas de page.

- 1. Je me sens tendu(e) ou énervé(e) :**
- La plupart du temps 3
 - Souvent 2
 - De temps en temps 1
 - Jamais 0
- 2. Je prends plaisir aux mêmes choses qu'autrefois :**
- Oui, tout autant 0
 - Pas autant 1
 - Un peu seulement 2
 - Presque plus 3
- 3. J'ai une sensation de peur comme si quelque chose d'horrible allait m'arriver :**
- Oui, très nettement 3
 - Oui, mais ce n'est pas trop grave 2
 - Un peu, mais cela ne m'inquiète pas 1
 - Pas du tout 0
- 4. Je ris facilement et vois le bon côté des choses :**
- Autant que par le passé 0
 - Plus autant qu'avant 1
 - Vraiment moins qu'avant 2
 - Plus du tout 3
- 5. Je me fais du souci :**
- Très souvent 3
 - Assez souvent 2
 - Occasionnellement 1
 - Très occasionnellement 0
- 6. Je suis de bonne humeur :**
- Jamais 3
 - Rarement 2
 - Assez souvent 1
 - La plupart du temps 0
- 7. Je peux rester tranquillement assis(e) à ne rien faire et me sentir décontracté(e) :**
- Oui, quoi qu'il arrive 0
 - Oui, en général 1
 - Rarement 2
 - Jamais 3
- 8. J'ai l'impression de fonctionner au ralenti :**
- Presque toujours 3
 - Très souvent 2
 - Parfois 1
 - Jamais 0

9. J'éprouve des sensations de peur et j'ai l'estomac noué :

- Jamais 0
- Parfois 1
- Assez souvent 2
- Très souvent 3

10. Je ne m'intéresse plus à mon apparence :

- Plus du tout 3
- Je n'y accorde pas autant d'attention que je devrais 2
- Il se peut que je n'y fasse plus autant attention 1
- J'y prête autant d'attention que par le passé 0

11. J'ai la bougeotte et n'arrive pas à tenir en place :

- Oui, c'est tout à fait le cas 3
- Un peu 2
- Pas tellement 1
- Pas du tout 0

12. Je me réjouis d'avance à l'idée de faire certaines choses :

- Autant qu'avant 0
- Un peu moins qu'avant 1
- Bien moins qu'avant 2
- Presque jamais 3

13. J'éprouve des sensations soudaines de panique :

- Vraiment très souvent 3
- Assez souvent 2
- Pas très souvent 1
- Jamais 0

14. Je peux prendre plaisir à un bon livre ou à une bonne émission de radio ou de télévision :

- Souvent 0
- Parfois 1
- Rarement 2
- Très rarement 3

Additionnez les réponses : 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13 = **Total A**

Additionnez les réponses : 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14 = **Total D**

Score total : A + D =

7. Comment vous sentez-vous durant la demi-heure qui suit votre réveil du matin ?

- très fatigué(e)
- relativement fatigué(e)
- relativement en forme
- très en forme

8. Quand vous n'avez pas d'obligations le lendemain, à quelle heure vous couchez vous par rapport à votre heure habituelle de coucher ?

- Plus de 2 heures plus tard 1 à 2 heures plus tard
- moins d'1 heure plus tard
- rarement ou jamais plus tard

9. Vous avez décidé de faire du sport. Un(e) ami(e) vous propose de faire des séances d'1 h et ce 2 fois par semaine. Le meilleur moment pour lui est de 7 h à 8 h du matin.

Dans quelle forme penseriez-vous être ?

- vous trouvez cela très difficile
- vous trouvez cela difficile
- forme raisonnable
- bonne forme

10. A quel moment de la soirée vous sentez-vous fatigué(e) au point de vous endormir ?

- entre 2h00 et 3h00 du matin
- entre 0h45 et 2h00 du matin
- entre 22h15 et 0h45
- entre 21h00 et 22h15
- entre 20h00 et 21h00

11. Vous souhaitez être au mieux de votre forme pour un examen qui vous demande un effort intellectuel intense durant deux heures. Vous êtes entièrement libre de le passer quand vous le souhaitez. Quelle heure choisiriez-vous ?

- de 19 heures à 21 heures
- de 15 heures à 17 heures
- de 11 heures à 13 heures
- de 8 heures à 10 heures

12. Si vous alliez au lit à 23 heures, à quel niveau de fatigue seriez-vous ?

- pas du tout fatigué(e)
- un peu fatigué(e)
- relativement fatigué(e) très fatigué(e)

13. Pour une raison quelconque, vous vous couchez quelques heures plus tard que d'habitude, mais vous n'êtes pas obligé(e) de vous lever à une heure précise le lendemain. Laquelle des propositions suivantes choisiriez-vous ?

- vous vous réveillez plus tard que d'habitude
- vous vous réveillez comme d'habitude mais vous vous rendormez
- vous vous levez comme d'habitude mais vous vous recouchez par la suite
- vous vous réveillez comme d'habitude et vous ne vous rendormez plus

14. Pour effectuer une garde de nuit, vous êtes obligé d'être éveillé entre 4 h et 6 h du matin. Vous n'avez pas d'obligations le lendemain. Laquelle des propositions suivantes vous convient le mieux ?

- vous n'irez au lit qu'une fois la garde terminée
- vous faites une sieste avant et vous vous couchez après la garde

- vous vous couchez avant et faites une sieste après la garde
- vous dormez ce qu'il vous faut avant d'effectuer la garde et ne vous recouchez pas après

15. Vous devez faire deux heures de travail physique intense, mais vous êtes entièrement libre d'organiser votre journée. Laquelle des périodes suivantes choisiriez-vous?

- de 19 heures à 21 heures
- de 15 heures à 17 heures
- de 11 heures à 13 heures
- de 8 heures à 10 heures

16. Vous avez décidé de faire du sport. Un ami vous propose une séance d'entraînement d'1 heure et ce 2 fois par semaine. Le meilleur moment pour lui est de 22 h à 23 h. Ne considérant que le rythme qui vous convient le mieux, dans quelle forme penseriez-vous être?

- bonne forme
- forme raisonnable
- vous trouvez cela difficile
- vous trouvez cela très difficile

17. Supposez que vous pouvez choisir vos horaires de travail. Admettez que-vous travaillez 5 heures par jour et que votre travail est intéressant et bien payé. A quelle heure commenceriez-vous ces 5 heures de travail consécutives?"

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> entre minuit et 2h | <input type="checkbox"/> entre 10h et 12h |
| <input type="checkbox"/> entre 2h et 4h | <input type="checkbox"/> entre 12h et 14h30 |
| <input type="checkbox"/> entre 4h et 5h45 | <input type="checkbox"/> entre 14h30 et 17h |
| <input type="checkbox"/> entre 5h45 et 7h30 | <input type="checkbox"/> entre 17h et 19h30 |
| <input type="checkbox"/> entre 7h30 et 9h | <input type="checkbox"/> entre 19h30 et 22h |
| <input type="checkbox"/> entre 9h et 10h | <input type="checkbox"/> entre 22h et minuit |

18. A quelle heure de la journée vous sentez-vous dans votre meilleure forme ?

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> entre 22h et minuit | <input type="checkbox"/> entre 10h et 12h |
| <input type="checkbox"/> entre 20h et 22h | <input type="checkbox"/> entre 8h et 10h |
| <input type="checkbox"/> entre 18h30 et 20h | <input type="checkbox"/> entre 6h30 et 8h |
| <input type="checkbox"/> entre 17h et 18h30 | <input type="checkbox"/> entre 5h et 6h30 |
| <input type="checkbox"/> entre 14h30 et 17h | <input type="checkbox"/> entre 2h et 5h du matin |
| <input type="checkbox"/> entre 12h et 14h30 | <input type="checkbox"/> entre minuit et 2h du matin |

19. On dit parfois que quelqu'un est un sujet du matin ou un sujet du soir. Vous considérez-vous comme étant du matin ou du soir?

- tout à fait un sujet du soir
- plutôt un sujet du soir
- plutôt un sujet du matin
- tout à fait un sujet du matin

Annexe 7: AGENDA DE SOMMEIL : mode d'emploi

Chaque jour vous devez indiquer dans le calendrier :

1- les sigles représentant :

- L'heure de votre coucher : ↗
- Les moments où vous avez envie de dormir (bâillements) : ○
- L'heure de votre lever : ↘
- Les moments où vous avez dormi (dans votre lit ou ailleurs) : ●
- La durée de votre nuit : ■

2- une note sur 10 :

- À votre nuit, selon la qualité de votre sommeil (à remplir le matin)
- À votre journée, selon la qualité de votre éveil (à remplir le soir)

Exemple :

The example shows a 3-day grid (Jour 1, Jour 2, Jour 3) with columns for hours from 9h to 9h. The grid contains symbols for bedtime (↘), wake-up (↗), sleep (●), and wakefulness (○). Below the grid are two columns for 'Note nuit /10' and 'Note jour /10'. To the right is a 'Médicaments' section. Below the grid is a 'Date' field and an 'Identifiant' field. At the bottom is a summary table with columns for 'Note nuit', 'Note jour', and 'Médicaments, compléments alimentaires'.

h	9	11	13	15	17	19	21	23	1	3	5	7	9	Note nuit	Note jour	Médicaments, compléments alimentaires
J1	●	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○			
J2	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○			
J3	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○			
J4	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○			
J5	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○			

Agenda Veille/Sommeille/Fatigue/Somnolence

NOM :

PRENOM :

Période du.....au.....

Traitement en court :

Ex:	19h	20h	21h	22h	23h	24h	01h	02h	03h	04h	05h	06h	07h	08h	09h	10h	11h	12h	13h	14h	15h	16h	17h	18h	19h		
1																											
2																											
3																											
4																											
5																											
6																											
7																											
8																											
9																											
10																											
11																											
12																											
13																											
14																											
15																											

Annexe 9: Questionnaire digestif

Répondez pour **Oui** ou par **Non** à l'ensemble des questions

- | | | |
|--|--|--|
| 1- Je ressens des brûlures
ou des reflux acides ? | Oui
<input type="checkbox"/> | Non
<input type="checkbox"/> |
| 2- J'ai des ballonnements justes après
les repas avec une lenteur de digestion. | Oui
<input type="checkbox"/> | Non
<input type="checkbox"/> |
| 3- Mon ventre ballonne et gonfle
juste après les repas. | Oui
<input type="checkbox"/> | Non
<input type="checkbox"/> |
| 4- Mes selles sont molles,
défaites, parfois liquides | Oui
<input type="checkbox"/> | Non
<input type="checkbox"/> |
| 5- J'évite certains aliments que je ne supporte pas
(sinon je ressens divers troubles ou inconforts digestifs). | Oui
<input type="checkbox"/> | Non
<input type="checkbox"/> |
| 6- J'ai du mal à aller à la selle, ou présente
des alternances de diarrhées constipation. | Oui
<input type="checkbox"/> | Non
<input type="checkbox"/> |
| 7- Je fais des gastro-entérites ou bien
j'ai pris récemment des antibiotiques
qu'en soit la raison). | Oui
<input type="checkbox"/> | Non
<input type="checkbox"/> |
| 8- Mon ventre est douloureux,
surtout après avoir consommé certains aliments
(fruits, légumes, féculents par exemple) | Oui
<input type="checkbox"/> | Non
<input type="checkbox"/> |
| 9- J'ai des allergies cutanées (eczéma, urticaire...),
de l'asthme ou des maladies de peau (acné, psoriasis),
avec des troubles digestifs. | Oui
<input type="checkbox"/> | Non
<input type="checkbox"/> |

Comptabilisez le nombre de **OUI**

Demandez conseil à votre pharmacien, vous êtes peut-être candidat (e) à la prise de probiotiques.

Annexe 10: Questionnaire sérotonine

Calculez votre score en répondant à chaque question de la manière suivante :

- Signe **absent** 0 point
- Signe **un peu gênant** 1 point
- Signe **gênant** 2 points
- Signe **très gênant** 3 points

1- Je me sens irritable	0	1	2	3
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2- Je me sens impatient(e)	0	1	2	3
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3- J'ai des difficultés à supporter les contraintes	0	1	2	3
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4- Je me sens agressif (ve)	0	1	2	3
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5- Je me sens incompris(e)	0	1	2	3
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6- Je suis attiré(es) par le sucré en fin de journée	0	1	2	3
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7- Je me sens dépendant(e) d'activité répétitive (tabac, alcool, grignotage, sport intensif...)	0	1	2	3
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8- J'ai des difficultés à m'endormir	0	1	2	3
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1- Je me sens vulnérable au stress	0	1	2	3
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2- Je me sens 'd'humeur changeante'	0	1	2	3
	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Score total =

Annexe 11: vitamines et minéraux pouvant être utilisés pour la fabrication de compléments alimentaires

Annexe I de l'arrêté du 9 mai 2006, mise à jour par le règlement CE n° 1170/2009 de la Commission du 30 novembre 2009.

1. Vitamines

Vitamine A (μg ER).
Vitamine D (μg).
Vitamine E (mg α -ET).
Vitamine K (μg).
Vitamine B1 (mg).
Vitamine B2 (mg).
Niacine (mg NE).
Acide pantothénique (mg).
Vitamine B6 (mg).
Folates (μg).
Vitamine B12 (μg).
Biotine (μg).
Vitamine C (mg).

2. Minéraux

Calcium (mg).
Magnésium (mg).
Fer (mg).
Cuivre (μg).
Iode (μg).
Zinc (mg).
Manganèse (mg).
Sodium (mg).
Potassium (mg).
Sélénium (μg).
Chrome (μg).
Molybdène (μg).
Fluorure (mg).
Chlorure (mg).
Phosphore (mg).

COLIN, Sarah – Place de la micronutrition dans la prise en charge de l’anxiété et des troubles du sommeil, y compris les compléments alimentaires.

139 feuilles, 26 illustrations - Thèse : Pharmacie; Rennes 1; 2016.

L’anxiété et les troubles du sommeil ont une prévalence très importante au sein de la population et le pharmacien y est très fréquemment confronté au sein de l’officine. Si les thérapies pharmacologiques ne font pas toujours l’unanimité, de nouvelles disciplines comme la micronutrition proposent d’autres solutions pour lutter contre ces pathologies. L’objectif de ce travail est tout d’abord d’expliquer en quoi consiste la micronutrition et d’essayer de comprendre en quoi elle est importante pour notre bien être psychique. Le but étant de définir la place qu’elle peut avoir dans la prise en charge de ces pathologies au travers de l’alimentation et des compléments alimentaires. Enfin il s’agira d’évaluer comment la micronutrition peut représenter un nouvel outil de conseil pour le pharmacien.

Anxiety and sleep disorders have a significant prevalence in the population and the pharmacist there is frequently confronted within the pharmacy. If pharmacological treatments do not always unanimity, new disciplines such as the micronutrition propose other solutions to combat these diseases. The objective of this work is first to explain what is the micronutrition and trying to understand how it is important for our well be psychic. The aim being to define the place it can have in making responsible for these diseases through food and supplements. Finally it will be to assess how the micronutrition may represent a new tool of Council for the pharmacist

Rubrique de classement : NUTRITION

Mots-clés: micronutrition, micronutriments, anxiété, troubles du sommeil, neurotransmetteurs, sérotonine, compléments alimentaires

Mots-clés anglais: MeSH : micronutrition, micronutrients, anxiety, sleep disorders, neurotransmitters, serotonin, dietary supplements

	Président :	Mme Sophie Tomasi
JURY	Assesseurs :	Mr Loïc Bureau [Directeur de thèse] Mme Françoise Lohézic-Le Devehat Mme Annie Chardevel
