



HAL
open science

Des alternatives à la consommation importante de benzodiazépines à visée hypnotique ou anxiolytique

Lauriane Perrel

► **To cite this version:**

Lauriane Perrel. Des alternatives à la consommation importante de benzodiazépines à visée hypnotique ou anxiolytique. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-03118445

HAL Id: dumas-03118445

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03118445>

Submitted on 22 Jan 2021

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.

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE
UFR DE PHARMACIE

Année : 2020

N°

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
le 7 septembre 2020
par
Lauriane PERREL

DES ALTERNATIVES À LA CONSOMMATION IMPORTANTE DE BENZODIAZEPINES À VISEE HYPNOTIQUE OU ANXIOLYTIQUE

Directeur de thèse : **Mme Laurence TERRAIL**

Jury :

Président : **Mme Laurence TERRAIL**

Professeur,
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Membres : **Mme Brigitte VENNAT**

Professeur,
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Mme Chantal SAVANOVITCH

Maître de conférences,
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Mme Maria LAZZARO

Pharmacien officinal,
Pharmacie Charretier, Firminy

Mme Nathalie AMREIN

Pharmacien officinal,
Pharmacie Amrein, Dallet

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE
UFR DE PHARMACIE

Année : 2020

N°

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
le 7 septembre 2020
par
Lauriane PERREL

DES ALTERNATIVES À LA CONSOMMATION IMPORTANTE DE BENZODIAZEPINES À VISEE HYPNOTIQUE OU ANXIOLYTIQUE

Directeur de thèse : **Mme Laurence TERRAIL**

Jury :

Président : **Mme Laurence TERRAIL**

Professeur,
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Membres : **Mme Brigitte VENNAT**

Professeur,
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Mme Chantal SAVANOVITCH

Maître de conférences,
UFR Pharmacie de Clermont-Ferrand

Mme Maria LAZZARO

Pharmacien officinal
Pharmacie Charretier, Firminy

Mme Nathalie AMREIN

Pharmacien officinal,
Pharmacie Amrein, Dallet

REMERCIEMENTS

A Madame TERRAIL,

Veillez recevoir mes remerciements les plus sincères, pour avoir accepté de diriger cette thèse et pour me faire l'honneur de présider ce jury. Vos conseils et le temps accordé à ce travail ont été très précieux.

A Madame Vennat,

C'est un honneur que vous me faites d'avoir d'accepté de faire partie des membres du jury. Je vous remercie pour votre implication tout au long des études de pharmacie à travers des enseignements et des outils pédagogiques toujours plus innovants et pour la confiance que vous m'avez accordée pour mes projets durant mes études notamment lors de la création de l'AECO. Soyez assurée de mon estime et de mon profond respect.

A Madame Savanovitch,

Veillez recevoir ma profonde reconnaissance pour avoir accepté de faire partie de ce jury. Je vous remercie pour la qualité de vos enseignements toujours plus innovants et plus ludiques les uns que les autres et pour les connaissances que vous m'avez transmises.

A Madame Odile Pestre,

Je vous remercie énormément pour l'aide que vous m'avez apportée au cours de ce travail à travers vos connaissances et votre relecture. Votre retour d'expérience a été très enrichissant aussi bien pour ma thèse que pour ma vie professionnelle.

A Madame Amrein

Merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Je vous remercie aussi, vous et votre équipe, pour l'accueil dans votre officine et pour les connaissances que vous m'avez transmises tout au long de mon stage de fin d'étude.

A Maria,

Je te remercie pour ta présence dans ce jury et pour toutes les connaissances que tu m'as transmises. Ce fût un honneur pour moi de travailler à tes côtés. C'est en travaillant avec toi (et notre super équipe du samedi !) que j'ai eu envie de m'orienter en officine. J'espère, aujourd'hui, être une aussi bonne pharmacienne que toi.

A mes parents,

Je vous remercie pour votre amour et pour tout le soutien que vous m'avez toujours apporté. Sans vous, je n'en serais pas là aujourd'hui. J'espère vous rendre fiers avec ce travail et avec l'obtention de ce diplôme. Merci encore (notamment à toi Maman pour avoir relu plusieurs fois ce travail !). Je vous aime.

A ma sœur Lucie,

Je ne pouvais pas espérer avoir une petite sœur aussi géniale que toi. Tu es jolie, drôle intelligente... Je suis si fière de toi. Je serais toujours là pour toi. Je t'aime soeurette.

A Alexandre,

Tu es l'une de mes plus belles rencontres de ces années études. J'ai énormément de chance d'avoir quelqu'un comme toi à mes côtés au quotidien. Tu es toujours là pour m'encourager, me soutenir et surtout me faire rire. Je t'aime.

A ma famille (mes oncles et tantes, mes cousins et cousines),

Merci pour tous ces bons moments passés ensemble. C'est une chance d'avoir une famille aussi formidable et sur qui on peut compter.

A mes deux Galuchats Mélanie et Philippine,

Une rencontre à notre image dès le début de nos études. J'ai passé de superbes années à vos côtés. C'est des souvenirs plein la tête de nos innombrables moments passés ensemble que je quitte la fac. J'espère que l'on va continuer sur cette belle lancée.

A toutes les autres zouz,

Agathe, Camille, Manon, Lucile, Marine et Caro, ce sont de belles années passées à vos côtés. Une belle brochette de zouz.

A tous les autres copains de la fac,

Jauzy, Elodie, babath, Lucile et à tous ceux que j'oublie de nommer. Merci pour ces années mémorables, pleines de rencontres, d'amitiés, de rires et surtout de merveilleux souvenirs.

Et enfin, j'ai une pensée toute particulière pour ma grand-mère Marie Rose, partie trop tôt, mais qui aurait été très fière de moi.

Table des matières

TABLE DES MATIERES	7
LISTE DES FIGURES ET DES TABLEAUX	14
ABREVIATIONS	16
INTRODUCTION	18
PARTIE I : LE SOMMEIL ET L'ANXIETE	19
1. L'anxiété	20
1.1. Définition de l'anxiété.....	20
1.2. Les différents troubles anxieux	20
1.3. Les symptômes des troubles anxieux	21
1.4. Les mécanismes impliqués dans l'anxiété.....	21
1.4.1. L'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien	22
a) La réponse physiologique face à un stress	22
b) La réponse pathologique : la phase d'épuisement.....	25
1.4.2. Les neurotransmetteurs impliqués.....	26
a) L'acide γ -aminobutyrique	26
b) La sérotonine	27
2. Les troubles du sommeil	29
2.1. Le sommeil.....	29
2.1.1. Définition.....	29
2.1.2. Le cycle du sommeil	29
a) Le sommeil lent.....	29
b) Le sommeil paradoxal	30
2.1.3. La régulation du sommeil.....	31
a) Processus homéostasique	31
b) Le système circadien	32
2.2. Les insomnies.....	33
2.2.1. Définition.....	33

2.2.2. Les chiffres de l'insomnie.....	33
2.2.3. Les différents types d'insomnies et leur sévérité.....	34
2.2.4. Les conséquences des insomnies sur la santé	35
PARTIE II: LES BENZODIAZEPINES ET APPARENTES	38
1. Structures chimiques	39
1.1. Les benzodiazépines	39
1.1.1. Remplacement d'un des cycles benzéniques.....	39
1.1.2. Adjonction d'un cycle supplémentaire	40
1.1.3. Relations structure-activité.....	40
1.2. Les apparentés aux benzodiazépines	41
2. Mécanisme d'action.....	41
2.1. Rappels sur le GABA.....	41
2.1.1. Le récepteur GABA-A	42
2.1.2. Mode d'action des benzodiazépines	42
3. Pharmacologie des benzodiazépines	43
3.1. Pharmacodynamie des benzodiazépines.....	43
3.2. Pharmacocinétique des benzodiazépines.....	43
3.2.1. Absorption	43
3.2.2. Distribution.....	44
3.2.3. Métabolisme.....	44
3.2.4. Elimination.....	45
3.3. Indications	46
3.4. Les effets indésirables.....	47
3.4.1. Les différents effets indésirables.....	47
3.4.2. Survenue des effets indésirables graves.....	48
3.5. Les interactions avec d'autres médicaments ou substances	49
3.6. Les contre-indications et précautions d'emploi à la prise de benzodiazépines	49
3.7. Règles de bon usage des benzodiazépines	50
4. Consommation des benzodiazépines et apparentés.....	51
4.1. Paramètres de calculs de la consommation.....	51
4.2. Les chiffres.....	51
4.2.1. Consommation de la France par rapport aux autres pays européens	51
4.2.2. Les chiffres en France	52
5. Le mésusage des benzodiazépines.....	53

6. Les mesures correctives	54
6.1. Réévaluation du service médical rendu (SMR).....	54
6.2. Pictogramme pour la sécurité routière.....	55
6.3. Renforcement dans l'encadrement de la prescription du Zolpidem.....	55
6.4. Déremboursement du Nitrazépam MOGADON®	56

PARTIE III : DES ALTERNATIVES AUX BENZODIAZEPINES A L'OFFICINE57

1. Les règles hygiéno-diététiques	58
1.1. Les règles améliorant le sommeil	58
1.2. Les règles diminuant l'anxiété.....	59
2. La phytothérapie.....	59
2.1. Définition.....	59
2.1.1. Qu'est-ce que la phytothérapie ?.....	59
2.1.2. Mode d'obtention et formes galéniques	60
a) Plantes sèches entières.....	60
b) Poudres de plantes sèches.....	61
c) Les Suspensions Intégrales de plantes fraîches ou SIPP	61
d) Les teintures.....	61
e) Les extraits fluides.....	61
f) Les extraits secs.....	62
g) Les extraits de plantes standardisées.....	62
2.1.3. Les risques de la phytothérapie.....	62
a) Risques liés à la plante ou à la préparation d'un produit à base de plantes	62
b) Risques d'interactions entre plantes médicinales et médicaments.....	63
c) Toxicité intrinsèque des plantes.....	64
2.2. Les plantes médicinales sédatives et anxiolytiques	64
2.2.1. La Valériane	64
a) Classification botanique.....	64
b) Compositions chimiques.....	64
c) Propriétés.....	65
d) Indications.....	66
e) Précautions d'emploi, contre-indications, effets indésirables	66
2.2.2. L'Aubépine.....	66
a) Classification botanique.....	66
b) Compositions chimiques.....	66
c) Propriétés.....	67
d) Indications.....	67

e) Précautions d'emploi, contre-indications, effets indésirables	67
2.2.3. La passiflore	68
a) Classification botanique	68
b) Compositions chimiques	68
c) Propriétés	69
d) Indications	69
e) Précautions d'emploi, contre-indications, effets indésirables	69
2.2.4. Le pavot de Californie	70
a) Classification botanique	70
b) Compositions chimiques	70
c) Propriétés	70
d) Indications	70
e) Précautions d'emploi, contre-indications, effets indésirables	70
2.3. Conseils à l'officine	71
3. L'aromathérapie	72
3.1. Rappels sur l'aromathérapie	72
3.1.1. Définition	72
3.1.2. Les différentes voies d'administration	72
a) La voie orale	72
b) La voie cutanée	73
c) L'inhalation	74
d) La diffusion atmosphérique	75
3.1.3. Précautions d'emploi, contre-indications et toxicité	75
a) Précautions d'emploi	75
b) Contre-indications	75
c) Toxicité	76
3.2. Les huiles essentielles à visée sédatrice et anxiolytique	77
3.2.1. Huile essentielle de petit grain de Bigaradier	77
a) Classification botanique	77
b) Principes actifs	77
c) Propriétés	77
d) Indications	77
e) Voies d'administration pour l'anxiété et le sommeil	78
f) Mise en garde et toxicité	78
3.2.2. Huile essentielle de lavande vraie	78
a) Classification botanique	78
b) Principes actifs	78

c) Propriétés	78
d) Indications	79
e) Voies d'administration pour l'anxiété et le sommeil	79
f) Mise en garde / Toxicité.....	79
3.2.3. Huile essentielle de camomille romaine.....	79
a) Classification botanique.....	79
b) Principes actifs.....	80
c) Propriétés	80
d) Indications	80
e) Voies d'administration pour l'anxiété et le sommeil	80
f) Mise en garde / Toxicité.....	80
3.2.4. Huile essentielle de lemongrass	81
a) Classification botanique.....	81
b) Principes actifs.....	81
c) Propriétés	81
d) Indications	81
e) Voies d'administration pour l'anxiété et le sommeil	82
f) Mise en garde / Toxicité.....	82
3.2.5. Huile essentielle de bergamotier.....	82
a) Classification botanique.....	82
b) Principes actifs.....	82
c) Propriétés	82
d) Indications	83
e) Voies d'administration pour l'anxiété et le sommeil	83
f) Mise en garde / Toxicité.....	83
3.3. Conseils officinaux : utilisations associées des huiles essentielles.....	83
3.3.1. Les mélanges relaxants	83
a) Voie cutanée diluée	83
b) Diffusion atmosphérique	83
3.3.2. Les mélanges sédatifs	84
a) Voie cutanée diluée	84
b) Diffusion atmosphérique	84
4. L'homéopathie.....	84
4.1. Qu'est-ce que l'homéopathie ?	84
4.1.1. Définition de l'homéopathie	84
4.1.2. Les controverses de l'homéopathie.....	85
4.1.3. Qu'est-ce que l'effet placebo ?	86

4.1.4. L'homéopathie et l'effet placebo	86
4.2. Les souches homéopathiques de l'anxiété et des insomnies	87
4.2.1. Anxiété	87
4.2.2. Insomnie.....	87
5. La gemmothérapie.....	88
5.1. Qu'est-ce que la gemmothérapie ?	88
5.1.1. Principe de la gemmothérapie	88
5.1.2. Formes pharmaceutiques et procédés de fabrication	88
a) Macérat- glycérimé 1D.....	88
b) Macérat-mère.....	89
5.1.3. Voie, mode d'administration et posologie.....	89
a) Voie et mode d'administration	89
b) Posologie	89
5.1.4. Contre-indications	90
5.2. Les méristèmes indiqués dans le sommeil et le stress	90
5.2.1. Le tilleul	90
a) Classification botanique.....	90
b) Compositions chimiques du bourgeon	90
c) Propriétés et indications	91
d) Posologie	91
e) Précautions d'emploi, contre-indications, effets indésirables	91
5.2.2. Le figuier.....	91
a) Classification botanique.....	91
b) Compositions chimiques du bourgeon	92
c) Propriétés et indications	92
d) Posologie	92
e) Précautions d'emploi, contre-indications, effets indésirables	92
6. Autre alternative : le magnésium	93
6.1. Généralités	93
6.1.1. Présentation	93
6.1.2. Source de magnésium.....	93
6.1.3. Devenir du magnésium dans l'organisme.....	93
a) Absorption.....	94
b) Elimination	94
6.2. Supplémentation en magnésium.....	94
6.2.1. Déficit en magnésium	95
6.2.2. Indication et efficacité du magnésium	95

6.2.3. Supplémentation : quelles formes choisir ?.....	95
a) Les différentes formes	95
b) Le magnésium en association	96
c) Les critères pour bien choisir son magnésium	97
d) Exemples de compléments alimentaires présents sur le marché.....	98
6.2.4. Interactions et contre-indications du magnésium	100
6.3. Le cercle vicieux du magnésium	101
CONCLUSION.....	102
BIBLIOGRAPHIE	103

Liste des figures et des tableaux

FIGURE

Figure 1: Les grandes structures du cerveau selon l'INCa (Institut National du Cancer) (6) ...	22
Figure 2 : Transmission des informations du système limbique aux amygdales (9).....	23
Figure 3 : Médiateurs biologiques de la réponse aux stress (3)	24
Figure 4: Cercle vicieux du stress (3).....	25
Figure 5 : Inhibition de la potentialisation à long terme par les interneurons gabaergiques (12)	26
Figure 6 : Les différents stades du sommeil (21)	31
Figure 7 : Structure de base des benzodiazépines (52)	39
Figure 8: Structure du Bromazépam (52).....	40
Figure 10: Structure du Loprazolam (6)	40
Figure 9: Structure de l'Alprazolam (6)	40
Figure 11: Structure de base des benzodiazépines (55)	40
Figure 13: Structure du Zolpidem (55)	41
Figure 12: Structure du Zopiclone (55)	41
Figure 14: Récepteur GABA-A (60).....	42
Figure15: Métabolisme des benzodiazépines (60)	45
Figure 16 : Principaux effets indésirables graves rapportés pour chaque classe de benzodiazépine (66).....	48
Figure 17 : Consommation de benzodiazépines dans huit pays européens, en DDJ/1000 habitants / J entre 2012 et 2015 (4).....	52
Figure 18 : Répartition du nombre de boîtes vendues en 2015 par indication (66).....	52
Figure 19 : Pictogramme « conduite automobile » (79)	55
Figure 20 : Le mode d'obtention des différentes formes galéniques en phytothérapie.....	60
Figure 21 : Représentation schématique du devenir du magnésium dans l'organisme (184)	94
Figure 22 : MAG 2® ampoules (207).....	98
Figure 23 : Thalamag EQUILIBRE® (208).....	99
Figure 24 : MAGNEVIE B6® (209).....	99
Figure 25 : Formag® (210)	100

TABLEAU

Tableau I : Benzodiazépines et apparentés actuellement commercialisés en France (10) 46

Abréviations

ACTH : AdrénoCorticoTrophic Hormone

AMPA : α -amino-3-hydroxy-5-méthylisoazol-4-propionate

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 Tri Phosphate

BHE : Barrière Hémato-Encéphalique

BZD : Benzodiazépine

CH : Centième Hahnemanienne

CRH : Corticotropin Releasing Hormone

DDJ : Dose Définie Journalière

EMA : Agence Européenne du Médicament

EFSA : European Food Safety Authority

EPS : Extrait de Plantes Standardisées

ESCOP : Coopérative Scientifique Européenne de Phytothérapie

ESPT : Etat de Stress Post-Traumatisme

HAS : Haute Autorité de Santé

HE : Huile Essentielle

HPMC : Committee on Herbal Medicinal Products

5-HT : 5-hydroxytryptamine

GABA : Acide γ -aminoButyrique

IRSS : Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine

LTP : Potentialisation à Long Terme

NSC : Noyau Supra-Chiasmaticque

NMDA : N-Méthyl-D-Aspartate

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PNV : Noyau ParaVentriculaire

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

SIPF : Suspensions Intégrales de plantes fraîches

SMR : Service Médical Rendu

SNC : Système Nerveux Central

TAG : Trouble Anxieux Généralisé

TOC : Trouble Obsessionnel Compulsif

SU.VI.MAX : SUPplémentation en Vitamines et Minéraux Anti-oXydants

ZORRO : Zolpidem et Renforcement de la Réglementation des Ordonnances

INTRODUCTION

Les troubles anxieux et les troubles du sommeil sont très fréquents dans la population générale. Pour les prendre en charge, les benzodiazépines anxiolytiques et hypnotiques et leurs apparentés sont très régulièrement prescrits. En 2015, 13,4 % de la population aurait consommé au moins une benzodiazépine, quelle que soit l'indication dont 99,6 % étaient des benzodiazépines anxiolytiques et sédatives.

La consommation de ces médicaments n'est pas anodine. Des effets indésirables de somnolence, de tolérance, voire de dépendance sont observés. De plus, le mésusage est fréquent pour ces molécules obligeant un renforcement de la législation.

Malgré des recommandations visant à réduire les prescriptions de benzodiazépines hypnotiques et anxiolytiques, trop de patients arrivent encore à l'officine pour une délivrance de benzodiazépines alors que des alternatives pourraient être utilisées.

La première partie détaillera les différents troubles anxieux et les mécanismes impliqués dans ces troubles, la physiologie du sommeil et de l'insomnie et les conséquences sur la santé.

Les benzodiazépines anxiolytiques et hypnotiques et leurs apparentés seront présentés dans la seconde partie.

Enfin, la dernière partie développera l'arsenal thérapeutique (phytothérapie, aromathérapie, homéopathie, gemmothérapie, oligothérapie, etc.) disponible à l'officine en alternative à ces benzodiazépines.

Partie I :
Le sommeil et l'anxiété

1. L'anxiété

1.1. Définition de l'anxiété

L'anxiété est un signal d'alarme préparant l'individu à faire face à une menace, à un stress. C'est un phénomène physiologique, une réaction de l'organisme pour affronter une situation. Elle peut cependant devenir pathologique quand la réponse pour y faire face devient incontrôlée, excessive et persistante : ce sont des troubles anxieux.

Les troubles anxieux sont les pathologies mentales les plus fréquentes en France ; 1 personne sur 10 souffre de troubles de l'anxiété (1).

1.2. Les différents troubles anxieux

Les troubles anxieux regroupent plusieurs entités cliniques (2) :

- **le trouble anxieux généralisé (TAG)** : inquiétude ou peur injustifiée, excessive et constante qui est difficilement contrôlable, associée à des symptômes physiques comme des tensions musculaires, des perturbations du sommeil, de la fatigue, etc. ;
- **la phobie spécifique** : peur intense et irraisonnée déclenchée par un élément en particulier (un animal, un objet, etc.) ;
- **la phobie sociale** : peur des rapports avec les autres, qui conduit souvent à l'isolement ;
- **le trouble panique avec ou sans agoraphobie** : apparition soudaine d'une peur intense associée à des sensations de catastrophe imminente ; les crises sont souvent associées à des signes physiques comme des palpitations, une gêne thoracique ou une sensation d'étouffement ;
- **l'état de stress post-traumatisme (ESPT)** : apparaît après exposition à un facteur de stress extrêmement traumatisant ; la personne revit cet événement traumatique. Cet état est associé à des symptômes de stress aigu comme des troubles du sommeil, des palpitations, etc. ;
- **le trouble obsessionnel compulsif (TOC)** : correspond à la présence de comportements obsédants et compulsifs associés à de l'anxiété ; par exemple quelqu'un qui est obsédé par les microbes va avoir un comportement compulsif en se

lavant les mains en permanence. Ce comportement va alors être source d'anxiété pour lui.

1.3. Les symptômes des troubles anxieux

Ces troubles anxieux sont responsables de symptômes (2, 3) :

- psychologiques : irritabilité, pessimisme, difficultés à se concentrer, incapacité à faire des projets, baisse des performances intellectuelles, etc. ;
- physiques : troubles digestifs (colopathie fonctionnelle, nausées, constipation, diarrhée), troubles alimentaires (hyperphagie boulimique, incapacité à manger), tensions musculaires, palpitations, sensation de serrement dans la poitrine, impression d'étouffer, insomnie, envie constante d'uriner, etc.

La symptomatologie est variable d'un individu à l'autre. Son intensité et son passage à la chronicité peuvent entraîner une altération marquée du fonctionnement social et professionnel. Des troubles anxieux persistants peuvent avoir d'importantes répercussions sur la santé ; ils augmentent le risque de morbidité et de mortalité cardiovasculaires et de dépression. De même, ils peuvent avoir des conséquences persistantes sur les performances cognitives et notamment sur la mémoire (4, 5).

1.4. Les mécanismes impliqués dans l'anxiété

La réponse au stress compte trois phases décrites par Selye en 1936 (3) :

- la phase d'alarme : réponse physiologique rapide (quelques secondes) de l'organisme face à un élément stressant ;
- la phase de résistance : lorsque l'exposition au stress perdure, l'organisme va accroître son activité pour répondre à ce stress ;
- la phase d'épuisement : elle survient lorsque l'organisme a utilisé toutes ses ressources pour lutter contre le stress ; cette phase inclut un dérèglement métabolique et une atteinte des organes.

Depuis une trentaine d'année, de nombreuses études sont menées pour comprendre les mécanismes d'action impliqués dans l'anxiété. La compréhension de ces phénomènes reste néanmoins encore limitée à l'heure actuelle. Les mécanismes d'action de l'anxiété impliqueraient l'axe hypothalamo-hypophysé-surrénalien à l'origine de la synthèse de

cortisol, d'adrénaline et de noradrénaline. Ils impliqueraient aussi deux autres neurotransmetteurs : la sérotonine et l'acide γ -aminobutyrique (GABA).

1.4.1. L'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien

a) La réponse physiologique face à un stress

Les amygdales (*figure 1*) sont des structures cérébrales situées dans la partie frontale du lobe temporal, à proximité de l'hippocampe. Elles jouent un rôle indispensable dans la perception des émotions et notamment de la peur. Elles reçoivent des afférences de l'hippocampe, du cortex sensoriel, du cortex préfrontal et du thalamus sensoriel (3).

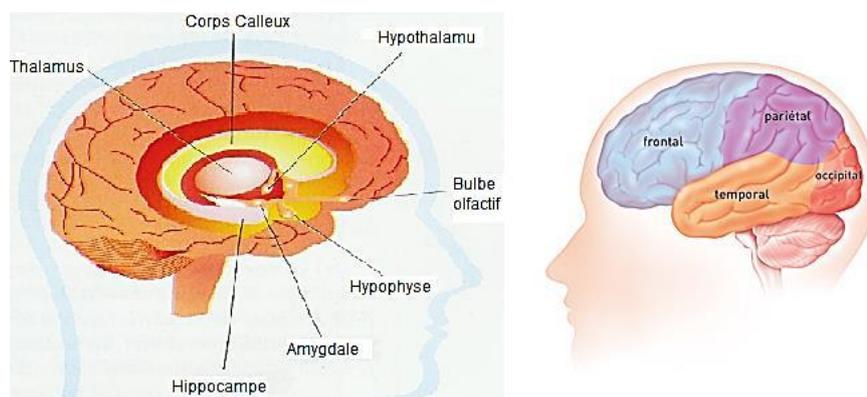


Figure 1: Les grandes structures du cerveau selon l'INCa (Institut National du Cancer) (6)

Transmission des informations du système limbique aux amygdales

Le système limbique (cortex sensoriel, pré-frontal, thalamus sensoriel, hippocampe) est impliqué dans un grand nombre de fonctions, dont l'olfaction, la mémoire, les émotions mais aussi la peur, l'anxiété, etc. Il reçoit en permanence des informations de notre environnement qui vont être transmises aux noyaux latéraux des amygdales *via* des neurones glutaminergiques. Au niveau de la synapse, les neurones glutaminergiques vont alors libérer du glutamate lors de l'arrivée du potentiel d'action (7).

Le glutamate va se fixer sur deux types de récepteurs post-synaptiques (8) :

- les récepteurs de l' α -amino-3-hydroxy-5-méthylisozazol-4-propionate (AMPA) : ils sont couplés à un canal ionique qui provoque l'entrée de sodium dans le neurone post-synaptique. Cette entrée de sodium provoque une dépolarisation responsable du déclenchement du potentiel d'action ;

- les récepteurs du N-méthyl-D-aspartate (NMDA) au glutamate: ils sont couplés à un canal ionique qui laisse entrer le calcium dans la cellule. Au repos, ce canal calcique est bloqué par des ions magnésium qui empêchent l'entrée du calcium. Même si le glutamate se fixe sur le récepteur, le canal reste bloqué. Pour que les ions magnésium soient expulsés, il faut une dépolarisation déclenchée par l'activation du récepteur AMPA (figure 2).

L'activation des récepteurs NMDA permet alors une entrée accrue de calcium dans la synapse, entraînant une potentialisation à long terme (LTP). La LTP est une augmentation d'amplitude de la réponse post-synaptique à la suite d'une intense activation pré-synaptique qui provoque la formation d'un potentiel d'action d'amplitude augmentée pour une longue période (jusqu'à plusieurs semaines).

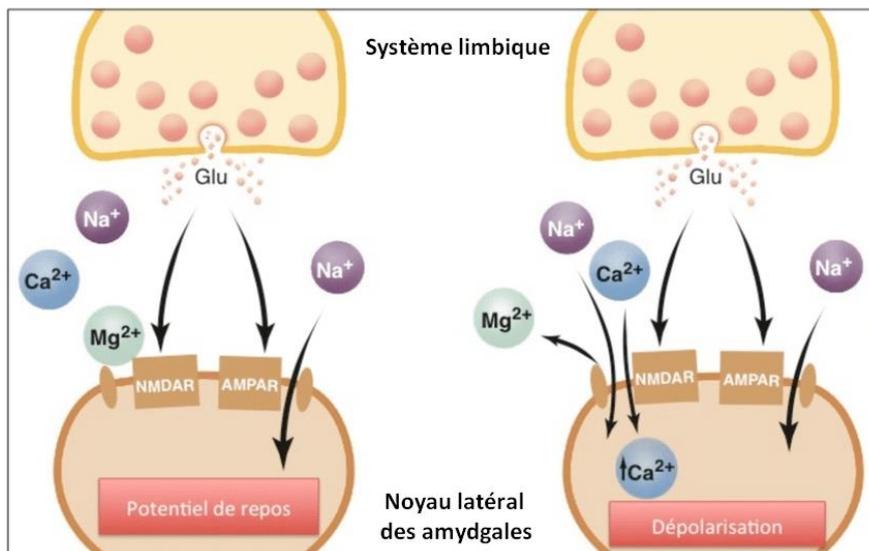


Figure 2 : Transmission des informations du système limbique aux amygdales (9)

L'amygdale et l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien

Dans l'amygdale, les informations arrivent dans le noyau latéral. La réponse est conduite par des projections sur le noyau central de l'amygdale. Le noyau central des amygdales possède des efférences vers l'hypothalamus. Le noyau paraventriculaire (PVN) de l'hypothalamus reçoit les informations provenant des amygdales activant ainsi l'axe corticotrope.

Les neurones du PVN vont produire la corticotropin releasing hormone (CRH). La CRH va agir sur le *locus caeruleus*, conduisant à la synthèse et la libération de catécholamines (adrénaline et noradrénaline) par la *medulla* des glandes surrénales, ainsi qu'à la libération de noradrénaline par les nerfs terminaux sympathiques dans tout le corps : c'est la phase

d'alarme du stress (3, 6). L'adrénaline et la noradrénaline, par leur action sur les récepteurs α et β -adrénergiques vont être responsables d'une augmentation du rythme et de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle et de la fréquence respiratoire. Ces hormones vont aussi favoriser la mobilisation des sources d'énergie (libération du glucose par le foie, etc.) et les diriger vers les muscles et le cerveau afin de subvenir aux besoins des réponses comportementales liés au stress. Parallèlement, elles vont inhiber transitoirement les fonctions coûteuses en énergie telles que la digestion, la croissance et la reproduction (10). La CRH va aussi agir sur l'hypophyse antérieure et permettre la libération d'Adrénocorticotrophique Hormone (ACTH). Cette dernière est alors libérée dans le flux sanguin et va agir au niveau de la glande surrénale permettant la libération des hormones glucocorticoïdes (cortisol) : c'est la phase d'adaptation au stress (figure 3).

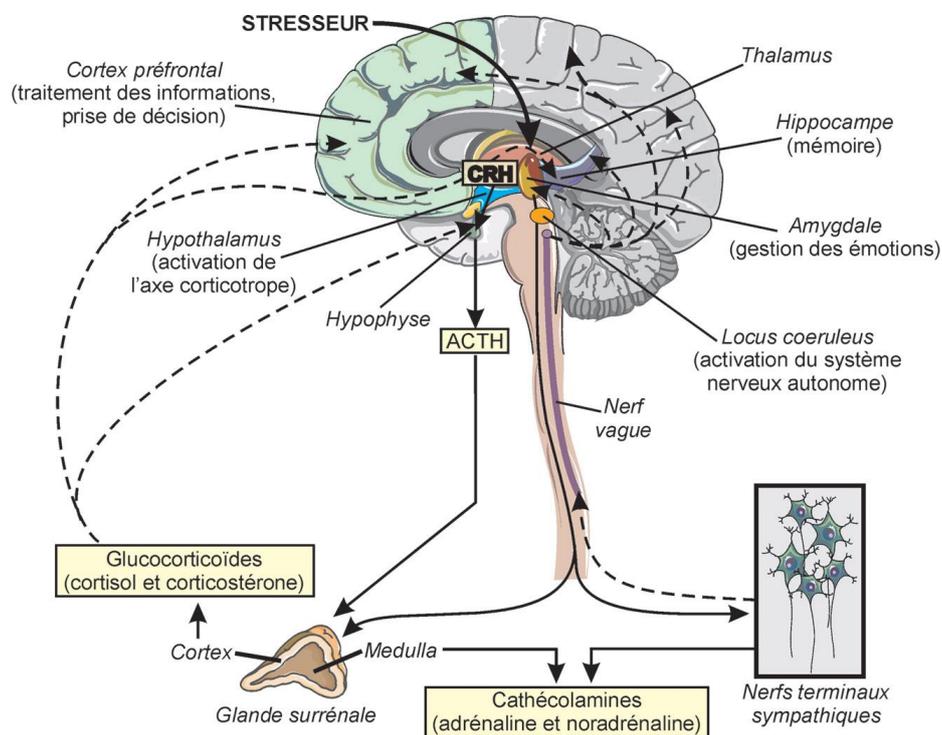


Figure 3 : Médiateurs biologiques de la réponse au stress (3)

Le cortisol va agir sur le système énergétique de l'organisme ; il va permettre la libération des acides gras des tissus adipeux, le catabolisme des protéines musculaires et favoriser la glycogénolyse et la néoglucogenèse (7). Le cortisol va aussi inhiber la libération de GABA pour augmenter la réponse de l'organisme face au stress. L'augmentation du cortisol freine le système hypothalamo-hypophyso-surrénalien par rétrocontrôle négatif à plusieurs niveaux (hypophyse, hypothalamus, hippocampe).

b) La réponse pathologique : la phase d'épuisement

Une exposition prolongée à la source de stress empêche un retour à l'équilibre et des symptômes psychobiologiques du stress persistent ; c'est le passage de l'anxiété physiologique à l'anxiété pathologique. L'anxiété chronique est associée à une sécrétion excessive de cortisol.

L'exposition répétée ou prolongée aux hormones glucocorticoïdes endommage les neurones de l'hippocampe ; une rétraction dendritique et une diminution des connexions synaptiques sont observées associées à une diminution de la taille de l'hippocampe. L'hippocampe devient insensible au rétrocontrôle négatif permettant de réguler l'axe corticotrope (figure 4). La surproduction d'hormones glucocorticoïdes persiste *via* un cercle vicieux qui conduit au processus pathologique (3).

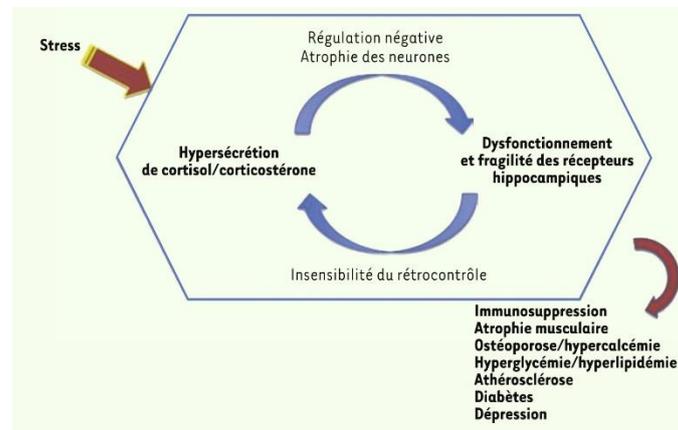


Figure 4: Cercle vicieux du stress (3)

La surproduction de cortisol est alors responsable d'un épuisement des ressources énergétiques de l'organisme. Le taux de glucose dans le sang est au plus bas ; c'est la phase d'épuisement. La pression artérielle est constamment élevée et le taux de cholestérol augmenté. L'état d'épuisement devient propice aux développements de maladies cardiaques, de diabète, d'ulcère gastrique.

Le stress chronique est aussi associé à une hypertrophie des neurones dans le noyau basolatéral de l'amygdale. L'inhibition prolongée du GABA par les glucocorticoïdes en serait responsable.

Les modifications structurales de l'hippocampe sont responsables de troubles de la mémoire et de l'apprentissage alors que dans l'amygdale, elles sont associées à une augmentation de la mémoire de la peur, à de l'anxiété et à de l'agressivité (7).

Quelques mois après l'arrêt de situations de stress, les neurones de l'hippocampe reviennent à leur conformation d'origine. En revanche, l'hypertrophie de l'amygdale semble persister.

1.4.2. Les neurotransmetteurs impliqués

En plus de l'adrénaline et la noradrénaline synthétisées par le *locus caeruleus* et la *medulla* des glandes surrénales, les deux autres principaux neurotransmetteurs impliqués dans l'anxiété sont le GABA et la sérotonine : ceux-ci sont d'ailleurs les cibles de médicaments anxiolytiques. Bien que leur lien avec l'anxiété soit établi, le mécanisme d'action les impliquant n'est pas encore entièrement connu (11).

a) L'acide γ -aminobutyrique

Le GABA est un neurotransmetteur inhibiteur. Il intervient à différents niveaux.

Réponse physiologique :

Comme vu précédemment dans la partie 1.4.1, les amygdales reçoivent des signaux venant de l'hippocampe, du cortex sensoriel, du cortex préfrontal et du thalamus sensoriel. La transmission de l'information du thalamus et du cortex vers les amygdales est responsable de la formation d'une potentialisation à long terme (LTP). Cette LTP est sous contrôle gabaergique ; lors de situation physiologique, les LTP issus de signaux ne prédisant pas de danger vont être inhibés par des interneurons gabaergiques (figure 5) (8).

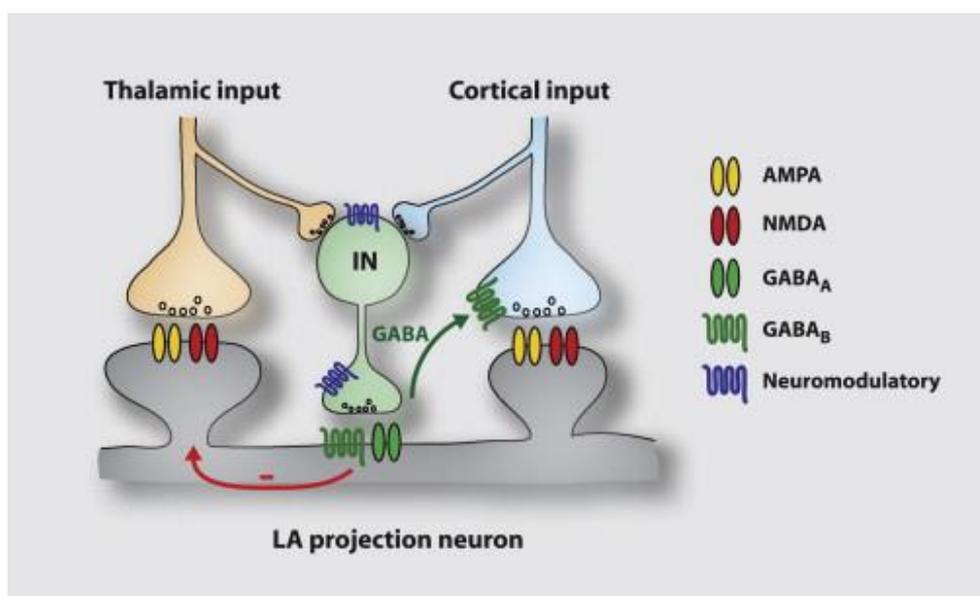


Figure 5 : Inhibition de la potentialisation à long terme par les interneurons gabaergiques (12)

Réponse pathologique

Dans une situation d'anxiété pathologique, il semblerait que les récepteurs du GABA soient moins exprimés (13).

Le contrôle de la LTP par les interneurons gabaergiques sera donc moins efficace. En effet, le nombre de récepteurs du GABA étant diminué, les interneurons ne pourront plus assurer leur rôle d'inhibition de la LTP issus de signaux ne prédisant pas de danger. De cette manière, sans cette inhibition, les signaux ne présentant pas ou peu de danger pourront être responsable d'anxiété.

L'étiologie de cette diminution de l'expression des récepteurs ne semble pas encore connue. En revanche, certaines personnes sont plus sujettes à l'anxiété par une expression faible de récepteurs GABA physiologiquement. Cette faible expression des récepteurs pourrait être liée à des facteurs génétiques (14).

b) La sérotonine

Généralités

La sérotonine, ou 5-hydroxytryptamine (5-HT), est un neurotransmetteur synthétisé à partir du L-tryptophane, un acide aminé essentiel apporté uniquement par l'alimentation. Ce neurotransmetteur est présent dans le système nerveux central (SNC) en faible quantité et est majoritairement retrouvé en périphérie, plus précisément au niveau de l'intestin et des plaquettes (15).

La sérotonine possède une quinzaine de sous-types de récepteurs regroupés en 7 familles de récepteurs de 1 à 7. Le récepteur 5-HT₃ est le seul récepteur ionotropique. Les autres récepteurs sont des récepteurs couplés à une protéine G.

La diversité de ces récepteurs explique l'implication de la sérotonine dans de nombreux mécanismes comme le rythme sommeil-éveil, l'appétit, la douleur, l'impulsivité, l'apprentissage, la thermorégulation, la nociception, la contraction des muscles lisses tels que l'utérus, l'intestin et les bronches, l'activité inotrope et chronotrope au niveau cardiaque, la vasoconstriction des vaisseaux, etc.

La 5-HT retrouvée dans le SNC est synthétisée dans les neurones sérotoninergiques du raphé. Les corps cellulaires de ces neurones sont regroupés en 9 noyaux. Les noyaux du raphé dorsal et médian sont composés de neurones dont les fibres se terminent dans de nombreuses

régions du cerveau antérieur et en particulier au niveau des structures limbiques impliquées dans les émotions (cerveau dit "affectif"), c'est à dire le cortex préfrontal, le septum, l'hippocampe, l'hypothalamus, le thalamus et les noyaux amygdaliens (16).

L'implication de la sérotonine dans l'anxiété

Bien que l'homme ne possède qu'environ 250 000 neurones sérotoninergiques, ce système est l'un des plus complexes après le système glutamatergique ; il module toutes les parties du SNC (15). Ainsi, le rôle de la sérotonine dans l'anxiété est encore mal connu. De nombreuses études émettent des hypothèses quant à son action.

D'après une étude sur des souris, la stimulation des récepteurs 5HT-2C du système limbique serait responsable d'une augmentation de l'anxiété tandis que la stimulation des récepteurs 5HT-1A, situés également dans le système limbique, serait responsable d'une action anxiolytique. De cette manière, lors de l'administration d'un inhibiteur de la recapture de la sérotonine (IRSS), il y aurait une augmentation de l'anxiété en début de traitement impliquant le récepteur 5HT-2C. Après une administration plus longue de l'IRSS, le récepteur 5HT-2C se désensibiliserait tandis qu'il y aurait une hypersensibilité des récepteurs 5HT-1A, expliquant le rôle anxiolytique des IRSS au long cours (17).

De même, l'administration d'un antagoniste des récepteurs 5HT-2C chez la souris lors d'un traitement sous IRSS diminuerait le rebond d'anxiété observé en début de traitement, ce qui confirme l'implication du récepteur 5HT-2C dans l'anxiété (17).

La stimulation des neurones sérotoninergiques efférents du noyau médian du raphé serait responsable d'un comportement anxieux en particulier *via* des projections sur l'hippocampe dorsal (18). Une autre étude confirme l'implication du noyau médian du raphé dans l'anxiété ; dans cette étude, une inactivation pharmacologique de ce noyau entraîne une activité anxiolytique (19).

En fonction du génotype des récepteurs 5HT-1A, l'individu aura plus ou moins de risques de développer de l'anxiété (20).

Bien que l'implication de la sérotonine semble avérée, des études complémentaires sont nécessaires pour en définir plus précisément son rôle.

2. Les troubles du sommeil

2.1. Le sommeil

2.1.1. Définition

Le sommeil est une phase de repos qui sépare deux périodes d'éveil. Il se caractérise par une baisse de l'état de conscience de l'individu, une perte de la vigilance et une diminution du tonus musculaire. Le sommeil représente 1/3 de notre vie ; ainsi une personne de 60 ans aura passé en moyenne 20 ans à dormir (21).

Le besoin en sommeil est variable d'un individu à l'autre. Un bonne qualité et quantité de sommeil est cependant indispensable pour de nombreuses fonctions biologiques comme la mémoire, l'immunité, l'apprentissage, etc. (23, 24).

Les recommandations sont de 7h30 de sommeil par nuit minimum. Or en 2017, en France, la moyenne d'heures de sommeil est passée pour la première fois en dessous des 7h, à 6h42 par nuit (24).

2.1.2. Le cycle du sommeil

La polysomnographie est l'examen de référence du sommeil ; cet examen permet l'enregistrement de plusieurs paramètres dont l'activité cérébrale par électroencéphalogramme, l'activité musculaire par électromyogramme, les mouvements oculaires par électro-oculogramme, et les autres paramètres végétatifs (rythme cardiaque et respiratoire, mouvements des jambes). Ces données vont permettre de suivre et d'identifier les différentes phases du sommeil. Le sommeil correspond à une succession de 3 à 6 cycles de 60 à 120 minutes. Un cycle se caractérise par une alternance de sommeil lent et de sommeil profond (21).

a) Le sommeil lent

Le sommeil lent correspond à une diminution progressive de l'activité cérébrale et se caractérise par des ondes de grandes amplitudes et de faibles fréquences au niveau de l'électroencéphalogramme (21).

Il est lui-même divisé en trois phases (26, 27) :

- l'endormissement ;

- le sommeil lent léger ;
- le sommeil lent profond.

L'endormissement est la période de transition entre un état de veille et de sommeil ; il commence lorsque l'individu ferme les yeux et il dure quelques minutes. Il représente environ 5% du sommeil total chez le sujet sain (21). Pendant cette phase, une activité musculaire est observée ; de petites contractions sont présentes avec des impressions de tomber dans le vide et le tonus musculaire demeure plus faible que pendant la veille. Durant l'endormissement, la personne peut être réveillée très vite par le moindre bruit ou la moindre lumière avec la sensation de ne pas avoir dormi.

Le sommeil lent léger va occuper près de 50% de la durée du sommeil totale (21). Il existe un tonus musculaire encore plus faible que pendant l'endormissement et une absence de mouvements oculaires.

Le sommeil profond est une phase importante du sommeil ; elle permet la bonne récupération de la fatigue physique. Le dormeur est alors plus difficile à réveiller durant cette phase. Au cours du sommeil profond, les muscles sont relâchés ; un tonus de base reste présent. Il n'y a pas de mouvement oculaire. Les fréquences cardiaques et respiratoires sont faibles et régulières. Cette phase représente environ 20% du sommeil total. La durée du sommeil profond est plus longue dans les premiers cycles de la nuit et elle diminue dans les derniers cycles (figure 6) (21).

b) Le sommeil paradoxal

Le sommeil paradoxal survient après le sommeil profond. Il est nommé ainsi car il présente simultanément des signes de sommeil très profond et des signes d'éveil. Durant cette même phase, l'activité cérébrale est proche de celle de l'éveil et des mouvements oculaires rapides sont observés sous la paupière alors que le tonus musculaire est totalement aboli. Les fréquences cardiaques et respiratoires connaissent des fluctuations importantes. Cette phase est propice à des rêves longs et très élaborés. Elle représente 20 à 25% du sommeil total et sa durée est plus longue dans les derniers cycles (figure 6) (22, 26).

Le sommeil paradoxal se termine par des micro-réveils pendant la nuit et un réveil définitif le matin. L'individu ne se souvient pas de ces micro-réveils.

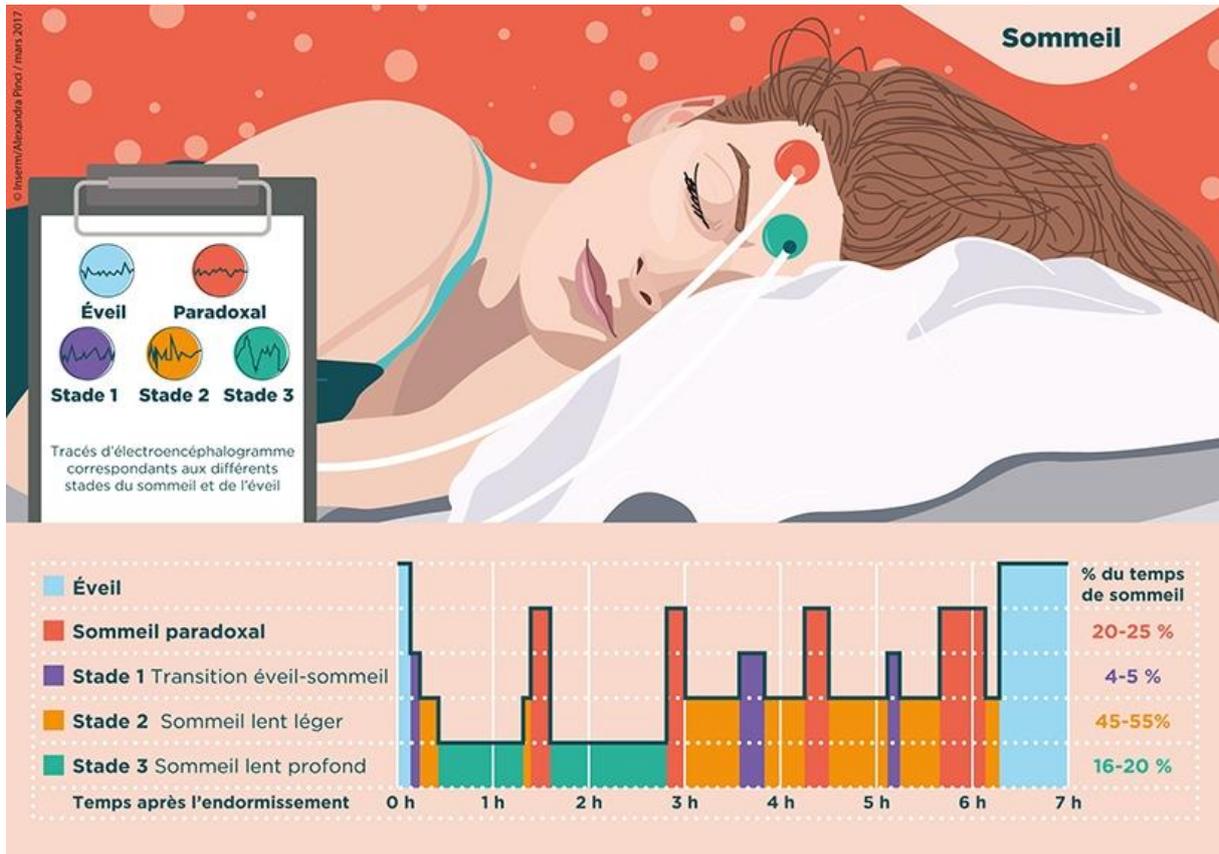


Figure 6 : Les différents stades du sommeil (21)

2.1.3. La régulation du sommeil

a) Processus homéostatique

Le processus homéostatique permet un équilibre entre la durée de la veille et l'intensité du sommeil (21). Au fur et à mesure que la période de veille s'allonge, des facteurs favorisant la survenue du sommeil (interleukine-1, prostaglandine D2, somatolibérine, adénosine, etc.) vont être produits et vont s'accumuler. Parmi eux, l'adénosine jouerait un rôle ; elle inhiberait l'activité cérébrale jusqu'à atteindre un certain seuil permettant le déclenchement du sommeil.

Au cours du sommeil, les substances accumulées dans l'organisme seront dégradées. Lorsque leur taux sera redevenu normal, cela entraînera le réveil de l'individu (27–29).

A noter, lors d'une dette de sommeil, le sommeil manquant ne se récupère pas en heures de sommeil supplémentaires mais en qualité de sommeil ; en effet, plus la dette de sommeil sera importante, plus le taux d'adénosine accumulé sera élevé et plus le sommeil profond sera long et intense.

b) Le système circadien

Le rythme circadien est proche de 24h mais varie d'un individu à l'autre. Presque toutes les fonctions de l'organisme sont soumises à ce rythme : la fréquence cardiaque, la température corporelle, les capacités cognitives, le système immunitaire, etc. Plusieurs facteurs interviennent pour le réguler comme la lumière, la mélatonine (21).

L'horloge biologique

Le rythme biologique est généré par l'organisme lui-même, et plus précisément par l'horloge interne. L'horloge interne est située dans l'hypothalamus et est composée de deux noyaux supra-chiasmatiques (NSC). Les neurones de ces structures présentent une activité électrique rythmée sur 24 heures. Cette activité électrique est contrôlée par l'expression cyclique d'une dizaine de gènes horloges (Clock, Bmal, Per, etc). Des horloges périphériques, dirigées principalement par l'horloge centrale, permettent d'adapter le rythme localement dans l'organisme. Même si l'horloge interne a sa propre activité endogène, elle n'est pas indépendante de son environnement (30, 31).

La lumière :

Il existe trois types de photorécepteurs au niveau de l'œil : les cônes qui sont impliqués dans la vision de jour, les bâtonnets qui permettent de voir la nuit ou dans des situations de faible luminosité, et les cellules ganglionnaires à mélanopsine.

Ces dernières sont impliquées dans des fonctions non visuelles, différemment des cônes et des bâtonnets, c'est-à-dire qu'elles ne conduisent pas à la formation d'images. Elles sont peu sensibles à la lumière et nécessitent des niveaux élevés d'éclairage. Elles sont plus sensibles à la lumière bleue, comprise en 460 et 480 nanomètres (32). Ces cellules vont transmettre les informations sur l'alternance jour/nuit à l'horloge biologique interne afin de provoquer la « remise à l'heure » de l'horloge interne, c'est-à-dire de l'adapter par rapport à l'alternance jour et nuit.

Par exemple, quand l'organisme est soumis à des conditions constantes (luminosité et température identiques), l'horloge biologique continue de fonctionner sur 24h mais elle va se décaler par rapport à l'alternance jour/nuit (33).

De la même manière, une exposition tardive (entre 17 heures et 5 heures) à une lumière intense peut retarder l'horloge ; c'est le cas par exemple lors de l'exposition à des écrans le soir avant de dormir (22, 31).

La lumière est le plus puissant synchroniseur exogène du rythme circadien mais il n'est pas le seul. D'autres synchroniseurs existent comme la prise alimentaire, l'exercice physique, etc.

La mélatonine :

La mélatonine est une hormone synthétisée par la glande pinéale à partir de la sérotonine. Elle est produite sous l'action des NSC et en situation d'obscurité, en début de nuit. Son pic se trouve en moyenne vers 3 à 4 heure du matin. Lorsqu'elle est libérée, elle favorise le déclenchement du sommeil (31, 35).

A l'inverse, lorsque les cellules ganglionnaires à la mélanopsine perçoivent de la lumière, sa synthèse est inhibée ; le sommeil n'est pas déclenché.

2.2. Les insomnies

2.2.1. Définition

Les insomnies sont des troubles du sommeil d'ordre qualitatif et/ou quantitatif. Elles se caractérisent par des difficultés d'endormissement, des réveils nocturnes fréquents, un réveil trop précoce sans possibilité de se rendormir ou un sommeil non réparateur.

Ces troubles ont des conséquences sur le fonctionnement diurne, comme de la somnolence, de la fatigue, de l'irritabilité, une baisse de la concentration, etc.

Il s'agit d'un ressenti subjectif de l'individu ; ainsi l'insomnie est difficile à évaluer en raison de la variabilité des individus en matière de sommeil (27, 36).

2.2.2. Les chiffres de l'insomnie

Les insomnies sont très fréquentes au sein de la population. L'enquête Santé Protection Sociale réalisée par l'Institut de Veille Sanitaire révèle qu'en 2008 plus d'une personne sur trois a déclaré la présence d'insomnies à la fréquence d'au moins trois nuits par semaine (36). Quatre-vingts pour cent de ces personnes déclarent que les troubles persistent depuis plus de 3 mois et 19% affirment avoir des somnolences diurnes excessives associées à ces insomnies. Parmi les personnes souffrant d'insomnie chronique s'accompagnant d'un retentissement diurne, moins d'un tiers déclaraient avoir consulté un médecin pour ces troubles (36).

Une autre enquête réalisée par l'Institut de Veille Sanitaire révèle qu'en 2017, 49% des personnes déclarent avoir eu des problèmes de sommeil au cours des 8 derniers jours ; 13% d'entre eux déclarent avoir des troubles chroniques. Quatorze pour cent des Français sont en restriction de sommeil sévère durant la semaine (24).

2.2.3. Les différents types d'insomnies et leur sévérité

La classification des insomnies varie en fonction des référentiels (Classification Internationale des Maladies, Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles Mentaux de l'Association Américaine de Psychiatrie ou DSM V, etc.). La Classification Internationale des Troubles du Sommeil propose sept types d'insomnies. Cette classification est celle utilisée par la Haute Autorité de Santé.

Les 7 types d'insomnie sont (37) :

- **insomnie par hygiène du sommeil inadéquate** : elle est présente depuis au moins un mois et est liée à des horaires, des consommations ou activités inappropriées par rapport au sommeil comme la prise de café en fin de journée ou le sport avant de dormir ;
- **insomnie d'ajustement** : il s'agit d'insomnies occasionnelles liées à une situation stressante (un examen, un déménagement, etc.). Ce type d'insomnie peut durer de quelques jours à trois mois ;
- **insomnie psychophysiologique** : cette insomnie débute par une cause définie comme une douleur, un examen, etc. Elle se caractérise par un sommeil pouvant varier d'une nuit à l'autre. Le patient a conscience de ses difficultés à dormir, cela va occuper ses pensées avant de dormir et créer un conditionnement mental et physiologique qui s'oppose au sommeil. L'insomnie devient alors chronique ;
- **insomnie paradoxale** : lors d'insomnie paradoxale, le patient se plaint de nuits non réparatrices voire de nuits blanches alors que les résultats de l'enregistrement du sommeil sont normaux ;
- **insomnie idiopathique** : ce type d'insomnie débute dans l'enfance, sans lien avec un traumatisme particulier, et persiste à l'âge adulte ;

- **insomnie liée à une pathologie mentale ou physique** : état dépressif, trouble bipolaire, épilepsie, trouble respiratoire, pathologie douloureuse. Ces insomnies cessent avec la prise en charge de la pathologie ;
- **insomnie liée à une drogue ou une substance perturbant le sommeil** : insomnie rencontrée à la suite de consommation de certaines substances telles que des psychostimulants (nicotine, etc.), alcool, hypnotiques, corticoïdes, etc.

La sévérité des insomnies peut être jugée en fonction de la fréquence par semaine, du retentissement diurne et du nombre de paramètres perturbés (difficulté d'endormissement, réveils nocturnes, sommeil non réparateur, etc.) (37).

2.2.4. Les conséquences des insomnies sur la santé

Le sommeil est une fonction vitale de l'organisme. Il a un rôle majeur dans de nombreuses fonctions de l'organisme telles que le métabolisme, l'immunité ou l'activité cardiovasculaire. Des troubles du sommeil peuvent avoir des répercussions importantes sur la santé.

Défenses immunitaires

Le sommeil stimule les défenses immunitaires. Un manque de sommeil entraîne une modulation du système immunitaire par augmentation du processus inflammatoire et en favorisant certaines cellulaires immunitaires. Ainsi, lors de troubles du sommeil, le système immunitaire est affaibli avec des risques plus importants d'infections bactériennes, virales ou parasitaires (22).

Une étude sur 12 mammifères a notamment montré que la durée de sommeil était corrélée négativement avec le niveau d'infections parasitaires (38).

Diabète

La courte durée de sommeil est associée à une hausse de la prévalence et de l'incidence du diabète de type 2 ; elle est aussi responsable d'un mauvais pronostic chez les patients atteints de diabète de type 1 et 2 (40, 41).

Dans une étude réalisée avec l'Assurance Maladie de Taiwan, il a été évalué que le risque de survenue de diabète de type 2 était 1,14 fois supérieur chez les patients souffrant d'insomnie depuis moins de 4 ans, 1,38 fois supérieur chez les patients souffrant d'insomnie depuis 4 à 8

ans et 1,51 fois supérieur chez les patients souffrant d'insomnie depuis plus de 8 ans. La durée des troubles du sommeil augmente le risque de développer un diabète de type 2 (41).

Pathologies cardiovasculaires

Durant le sommeil, le système cardiovasculaire est mis au repos ; une diminution de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle est observée. Ainsi, une courte durée ou une mauvaise qualité de sommeil peuvent être associées à un risque important de morbidité et de mortalité cardiovasculaires. Le risque de survenue des maladies cardiovasculaires est augmenté chez les personnes possédant déjà des facteurs de risque (âge, surpoids, antécédent familiaux, etc.) (42).

Par exemple, d'après une étude de la Nation Health Interview Survey, les personnes dormant moins de 5h ont 1,32 fois plus de risque de développer une hypertension artérielle que les personnes dormant 7 à 8h par nuit (43, 44).

De la même manière, une autre étude évalue le risque de survenue de maladie coronarienne comme 1,48 fois plus élevé chez les personnes dormant moins de 6h par rapport aux personnes dormant entre 7 à 9h par nuit (45).

Obésité

Le manque de sommeil augmente l'appétit par modulation des hormones qui le régule. Une augmentation de la sécrétion de ghréline va être observée, hormone stimulant l'appétit au cours de la journée. A l'inverse, la leptine, hormone sécrétée par les cellules adipeuses induisant la satiété, va diminuer (46).

De même, la fatigue et la somnolence diurne observées lors de manque de sommeil sont responsables d'une diminution de l'activité physique et donc d'une baisse de la dépense énergétique augmentant le risque de prise de poids (47).

Une corrélation entre obésité d'une part et qualité et quantité de sommeil d'autre part semble exister ; une étude montre qu'un sommeil insuffisant en qualité ou en quantité augmente de 1,27 fois le risque d'obésité (48).

Performances intellectuelles :

Le manque de sommeil a des conséquences sur les performances cognitives. Il altère la vigilance et les capacités de concentration pouvant être responsables de baisses de productivité ou encore d'accidents ; en cas d'insomnie, le risque d'accident de la route est

multiplié par 8 (49, 50). De plus, le sommeil favorise la consolidation immédiate et la mémoire à long terme ; ainsi un manque de sommeil peut altérer la mémoire (23, 49, 51).

Au vu de leurs répercussions sur la santé, une bonne prise en charge des troubles anxieux et des insomnies semble indispensable. Pour cela, de nombreuses thérapeutiques existent. Les benzodiazépines représentent une classe thérapeutique majeure dans la prise en charge de ces troubles.

PARTIE II :

Les benzodiazépines et apparentés

Les benzodiazépines (BZD) sont des molécules commercialisées depuis les années 60. Ce sont des psycholeptiques, c'est-à-dire qu'elles ralentissent l'activité du système nerveux. Elles sont couramment utilisées pour leurs propriétés hypnotiques, anxiolytiques, anti-convulsivantes et myorelaxantes. Les apparentés aux benzodiazépines, la zopiclone IMOVANE® et le zolpidem STILNOX® voient le jour dans les années 80. Ces molécules sont utilisées pour leurs propriétés hypnotiques.

1. Structures chimiques

1.1. Les benzodiazépines

Les BZD ont une structure de base qui leur est commune comportant un cycle diazépine (cycle A ; figure 7) fusionné avec un cycle benzène (cycle B ; figure 7).



Figure 7 : Structure de base des benzodiazépines (52)

Selon la position des deux atomes d'azote sur le cycle diazépine, on distinguera (53) :

- Les 1,4-benzodiazépines ;
- Les 1,5-benzodiazépines ;
- Les 2,3-benzodiazépines.

En partant de cette structure de base, différentes modifications chimiques pourront être apportées.

1.1.1. Remplacement d'un des cycles benzéniques

La première modification possible est le remplacement de l'un des cycles benzéniques par un autre cycle. Cette modification se retrouve dans le Bromazépam LEXOMIL® (figure 8) : l'un des cycles benzéniques est remplacé par un cycle pyridine (54).

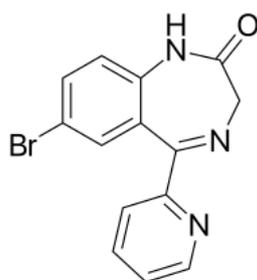


Figure 8: Structure du Bromazépam (52)

1.1.2. Adjonction d'un cycle supplémentaire

Cette deuxième modification correspond à la formation d'un troisième cycle sur les 2 cycles de base. En fonction de la nature du cycle, deux types de benzodiazépines peuvent être obtenues (54) :

- Les triazolo 1,4-benzodiazépines : Alprazolam XANAX® (figure 9) ;
- Les imidazo 1,4-benzodiazépines : Loprazolam HAVLANE® (figure 10).

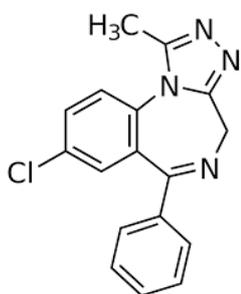


Figure 9: Structure de l'Alprazolam (6)

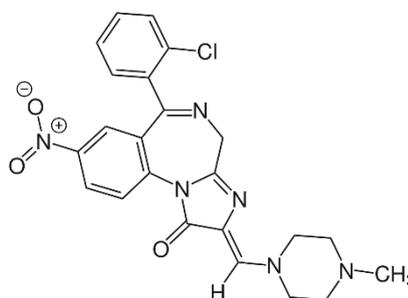


Figure 10: Structure du Loprazolam (6)

1.1.3. Relations structure-activité

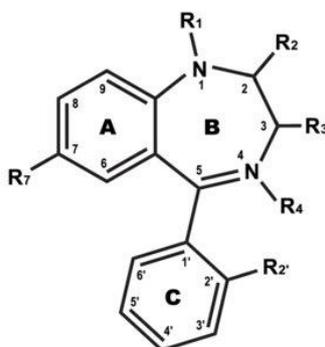


Figure 11: Structure de base des benzodiazépines (55)

La substitution de la structure de base des BZD confèrent aux molécules leur activité spécifique et des propriétés pharmacocinétiques différentes (figure 11). Plus le substituant sera électronégatif, plus la BZD aura une activité forte et donc plus la molécule aura des propriétés hypnotiques.

On peut donc classer les substituants selon leur puissance : $CF_3 > NO_2 > Br > Cl > OCH_3 > CH_3$.

La substitution par un NO_2 sera responsable de propriétés plutôt hypnotiques alors que la substitution par un Cl entraînera plutôt des propriétés anxiolytiques.

L'alkylation de l'azote en position 1 va augmenter la lipophilie de la molécule, favorisant ainsi le passage de la barrière hémato-encéphalique et donc l'activité de la molécule au niveau central.

La substitution en 3 influence la pharmacocinétique des molécules. Par exemple, si la molécule possède un groupement carbonyle en 3, elle sera plus hydrophile ; ainsi, le passage de la barrière hémato-encéphalique sera moins important, ce qui facilitera l'élimination de la molécule.

La substitution en ortho du phényl située en position 5 bloque sa rotation, ce qui sera à l'origine d'une augmentation de l'activité de la molécule.

1.2. Les apparentés aux benzodiazépines

Les apparentés aux benzodiazépines ont une structure différente des BZD (figures 12 et 13).

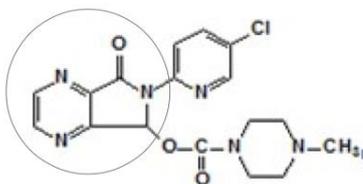


Figure 12: Structure du Zopiclone (55)

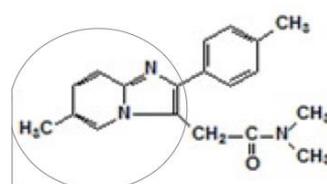


Figure 13: Structure du Zolpidem (55)

2. Mécanisme d'action

2.1. Rappels sur le GABA

Le GABA, acide gamma-aminobutyrique, est un neurotransmetteur synthétisé dans les terminaisons présynaptiques par décarboxylation du glutamate, puis stocké avant d'être libéré dans les fentes synaptiques des neurones. Il constitue le principal neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central. Le GABA se fixe notamment sur les récepteurs post-synaptiques de type GABA-A (56).

2.1.1. Le récepteur GABA-A

Le récepteur GABA-A est un complexe macromoléculaire pentamérique composé de deux chaînes α , deux chaînes β et une chaîne γ (figure 14) : il existe plusieurs sous-types possibles pour chaque chaîne et donc de multiples combinaisons potentielles de récepteurs (57).

Le sous-type le plus courant est constitué de 2 sous-unités $\alpha 1$, 2 sous-unités $\beta 2$ et 1 sous-unité $\gamma 2$. C'est le récepteur $\omega 1$ qui est principalement retrouvé dans le cortex, le thalamus et le cervelet (figure 14) (57, 58). Les sous-types constitués de sous-unités $\alpha 2$ sont les récepteurs $\omega 2$; ils sont présents dans le système limbique et la moelle épinière.

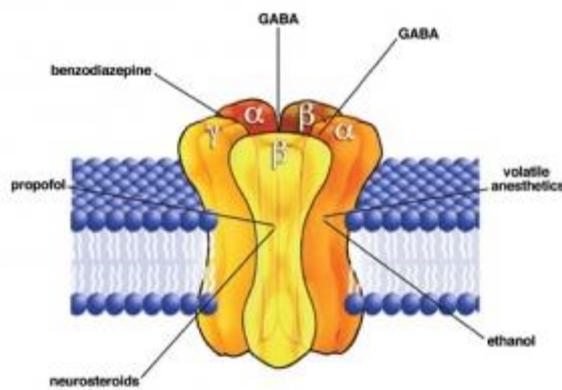


Figure 14: Récepteur GABA-A (60)

Le récepteur GABA-A comprend un canal transmembranaire perméable aux ions chlorures.

2.1.2. Mode d'action des benzodiazépines

Les benzodiazépines se lient spécifiquement sur les récepteurs du GABA, à l'interface entre la sous-unité α et γ ; ce sont des agonistes non compétitifs, c'est-à-dire qu'ils interagissent avec le récepteur d'une molécule de l'organisme (ligand endogène, ici le GABA) en imitant l'action de cette molécule en se fixant sur un site différent du ligand endogène. Il n'y a donc pas de compétition entre le ligand endogène et l'agoniste pour se fixer sur le récepteur.

La liaison des BZD et apparentés va entraîner un changement conformationnel du récepteur GABA-A, facilitant ainsi la fixation du GABA. Cette modulation allostérique renforce ainsi l'action inhibitrice du GABA. La fixation des BZD est responsable d'une augmentation de la fréquence d'ouverture du canal chlore, ce qui provoque l'entrée d'ions chlorures, entraînant un excès de charges négatives intracellulaires à l'origine d'une hyperpolarisation. Cette

dernière est responsable de la diminution de l'activité neuronale et donc de l'effet anxiolytique et sédatif des BZD (61).

Les BZD se fixent sur les récepteurs ω_1 et ω_2 expliquant leurs propriétés sédatives, anxiolytiques, anti-convulsivantes, myorelaxantes tandis que les deux molécules apparentées aux BZD montrent une affinité sélective pour le récepteur ω_1 expliquant l'action sédative et hypnotique prédominante par rapport aux effets myorelaxants et anti-convulsivants quasiment absents (56).

3. Pharmacologie des benzodiazépines

3.1. Pharmacodynamie des benzodiazépines

Les benzodiazépines possèdent cinq propriétés pharmacologiques (61) :

- Sédatif ;
- Anxiolytique ;
- Myorelaxant ;
- Anti-convulsivant ;
- Amnésiant.

3.2. Pharmacocinétique des benzodiazépines

La pharmacocinétique comporte quatre étapes : l'absorption, la distribution dans l'organisme, le métabolisme et l'élimination.

3.2.1. Absorption

Par voie orale, l'absorption a lieu dans le tube digestif. Elle est rapide (0.5h-4h) et importante (70-90%) ; la biodisponibilité est donc excellente. Le pic plasmatique est atteint en 0.5 à 3h en moyenne (61).

Cependant, il existe divers facteurs de variabilité pouvant modifier cette absorption :

- facteur inter-individuel : présence d'aliments dans le tube digestif, prise de substances anti acides, etc. ;
- facteur lié à la lipophilie des différentes molécules : plus les molécules sont lipophiles, plus elles seront absorbées rapidement. L'Alprazolam XANAX® et le bromazépam

LEXOMIL® sont absorbés en moyenne en 30 min tandis que le Prazépam LYSANXIA® ou l'Oxazépam SERESTA® sont absorbés en 2h (61).

Par voie intramusculaire, le pic plasmatique est obtenu plus rapidement que par voie orale. En revanche, la biodisponibilité est similaire.

3.2.2. Distribution

Les BZD sont des composés lipophiles présentant une bonne pénétration tissulaire. En fonction de la lipophilie des molécules, leur passage de la BHE et donc leur accessibilité au site d'action pharmacologique est affectée ; des molécules très liposolubles comme le Diazépam vont facilement passer la BHE et donc avoir une action rapide alors que les molécules moyennement liposolubles comme le Lorazépam vont avoir une action plus tardive (62, 63). La liaison des benzodiazépines aux protéines plasmatiques varie entre 75-95% selon les molécules ; les BZD sont principalement liées à l'albumine. Pour les apparentés aux BZD, la zopiclone a une liaison aux protéines plasmatiques plus faible (45%) contre 70% pour le zolpidem (61).

Les propriétés lipophiles des BZD sont responsables du passage de la BHE. Les BZD sont aussi retrouvés dans le lait.

3.2.3. Métabolisme

Le foie joue un rôle majeur dans le processus de métabolisation des benzodiazépines puisque le pourcentage de benzodiazépines inchangé au niveau urinaire est très faible (<10%). Ce sont principalement des oxydations et des conjugaisons catalysées par le CYP450 ou le CYP3A4 (61).

Ces biotransformations permettent en général la réduction de la substance en un métabolite inactif plus facilement éliminable. Cependant, certains médicaments sont dits précurseurs et ne deviennent actifs qu'après transformation, d'autres sont biotransformés en un ou plusieurs métabolites actifs. Les molécules actives produites ont alors une demi-vie et une action différente par rapport à la molécule mère.

Par exemple, le métabolisme de l'Alprazolam XANAX® entraîne la formation d'un métabolite, l'hydroxy-alprazolam, qui a une demi-vie équivalente mais une activité deux fois moindre. De même, le métabolisme du Prazépam LYSANXIA® permet la formation du métabolite actif 3-

OH-prazépam qui a une demi-vie beaucoup plus courte que celle du prazépam et une action pharmacologique moindre (figure 15) (52, 60).

En revanche, le métabolite principal du Clorazépate TRANXENE® ou du Diazépam VALIUM® est le desméthyldiazépam, dont la demi-vie est beaucoup plus longue que les molécules mères (30-200h) (figure 15) (64). Ce métabolisme hépatique peut donc prolonger de façon importante l'action de certains principes actifs.

Une réaction de glucuroconjugaison permet l'inactivation des principes actifs et des métabolites.

La zopiclone et le zolpidem vont principalement donner des métabolites inactifs.

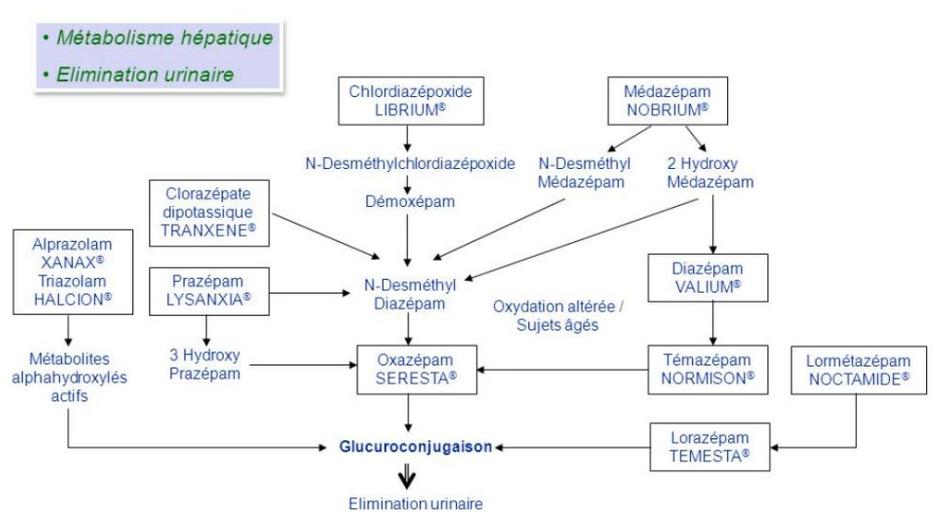


Figure15: Métabolisme des benzodiazépines (60)

3.2.4. Élimination

Les BZD et apparentés sont principalement éliminés par voie rénale dans les urines. Une faible fraction est éliminée par voie biliaire (61).

La demi-vie est variable d'une BZD à l'autre et va influencer l'indication de la benzodiazépine. En effet, les BZD à demi-vie plus courte (inférieure à 10h), comme le Lormétazépam NOCTAMIDE® (demi-vie : 10h) ou le Zolpidem STILNOX® (demi-vie : 0,7 à 3h), vont être préférentiellement utilisées en cas d'insomnie. Au contraire, les BZD à demi-vie intermédiaire (comprises entre 10 à 24h), comme l'Alprazolam XANAX® (demi-vie : 6 à 18h) ou le Bromazépam LEXOMIL® (demi-vie : 8-20h), sont principalement indiquées en cas d'anxiété. L'utilisation des BZD à demi-vie longue, comme l'éthyl loflazépate VICTAN® (demi-vie : 73-119h), est à limiter car le risque d'accumulation et d'effets indésirables est majoré (65, 66).

3.3. Indications

Les orientations thérapeutiques des benzodiazépines sont différentes en fonction de leur pharmacologie et de la pharmacocinétique (demi-vie d'élimination notamment).

Les BZD à demi-vie courtes sont indiqués dans les cas d'insomnie occasionnelle ou d'insomnie transitoire. Les BZD à demi-vie longue prennent en charge l'anxiété invalidante. En effet, il est nécessaire que les hypnotiques aient une demi-vie la plus courte possible afin de limiter les effets résiduels au réveil. En revanche, une demi-vie plus longue pour les anxiolytiques permet de pallier les anxiétés tout au long de la journée.

Certaines benzodiazépines sont indiquées dans la prévention du *delirium tremens* lié au sevrage alcoolique (Diazépam VALIUM®), et dans la prise en charge de l'épilepsie (Clonazépam RIVOTRIL®).

Les apparentés aux benzodiazépines sont indiqués dans le traitement des troubles du sommeil occasionnels. Plus précisément, le zolpidem qui a une demi-vie d'élimination très rapide est donc utilisé pour traiter les troubles de l'endormissement tandis que la zopiclone, qui a une demi-vie un peu plus longue, est privilégiée pour maintenir le sommeil et prévenir les réveils nocturnes.

Tableau 1 : Benzodiazépines et apparentés actuellement commercialisés en France (10)

Substance active	Nom des spécialités commercialisées	Année de première AMM	Classe	Demi-vie (h)
Anxiolytiques				
Alprazolam	Xanax et génériques	1982	Anxiolytique	6-18
Bromazépam	Lexomil et génériques	1974	Anxiolytique	8-20
Clobazam	Urbanyl	1974	Anxiolytique	10-31
	Likozam	2016		
Clorazépate potassique	Tranxene	1974	Anxiolytique	2
Clotiazépam	Veratran	1982	Anxiolytique	4
Diazépam	Valium et génériques	1973	Anxiolytique	15-60
Ethyl loflazépate	Victan	1980	Anxiolytique	73-119
Lorazépam	Temesta et génériques	1977	Anxiolytique	9-20
Nitrazépam	Nordaz	1984	Anxiolytique	17-48
Oxazépam	Seresta et génériques	1968	Anxiolytique	4-11
Prazépam	Lysanxia et génériques	1975	Anxiolytique	1.3
Hypnotiques				
Estazolam	Nuctalon	1977	Hypnotique	10-31
Loprazolam	Havlane	1981	Hypnotique	3,3-14,8
Lormétazépam	Noctamide et génériques	1987	Hypnotique	10
Midazolam	Génériques	1986	Hypnotique	1-4
Nitrazépam	Mogadon	1965	Hypnotique	17-48
Apparentés aux benzodiazépines				
Zolpidem	Stilnox et génériques	1987	Hypnotique	0,7-3
Zopiclone	Imovane et génériques	1984	Hypnotique	5
Anticonvulsivant				
Clonazépam	Rivotril	1973	Antiépileptique	19-60
Midazolam	Buccolam	2011	Antiépileptique	1-4

3.4. Les effets indésirables

3.4.1. Les différents effets indésirables

Les BZD et apparentés sont fréquemment responsables d'effets indésirables.

Les effets indésirables peuvent être d'ordre neuropsychiatriques, comme (67) :

- **une somnolence** résiduelle le lendemain de la prise d'hypnotique notamment, avec diminution de la vigilance et confusion ;
- **une sensation ébrieuse** ;
- **une amnésie antérograde** : perte de mémoire des faits récents (les personnes âgées sont particulièrement sensibles à ces effets). Le risque augmente avec la dose ;
- **des troubles du comportement** : insomnie, cauchemars, agitation, impulsivité, irritabilité, désinhibition, etc. ;
- **une perturbation de l'architecture du sommeil** : raccourcissement de la durée du sommeil paradoxal ; le sommeil obtenu est alors moins réparateur.

Peuvent également être retrouvés :

- **une dépression respiratoire** centrale ;
- **une tolérance** : diminution de l'effet du médicament après administration de la même dose plusieurs semaines ; il est nécessaire d'augmenter la dose pour obtenir le même effet ;
- **une pharmacodépendance psychique et physique** : caractérisée par un état de manque (68) ;
- **un syndrome de sevrage** : l'arrêt brutal provoque notamment des insomnies, des céphalées, de l'anxiété, des tensions musculaires. Cet effet nécessite de diminuer progressivement la dose ;
- **un phénomène de rebond** : exacerbation de l'anxiété ou de l'insomnie ayant nécessité le traitement.

D'autres effets indésirables comme des chutes, des troubles de la coordination, des hypotonies musculaires ou des dépressions respiratoires peuvent aussi apparaître à cause de l'effet myorelaxant de ces médicaments ; ils sont à utiliser avec précaution chez les sujets âgés. Les apparentés aux BZD ont des effets indésirables similaires au BZD.

3.4.2. Survenue des effets indésirables graves

D'après l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), « un effet indésirable est dit grave quand il répond à l'un des critères suivants :

- A entraîné une hospitalisation ou une prolongation d'hospitalisation ;
- A entraîné une anomalie ou une malformation congénitale ;
- A entraîné une invalidité ou une incapacité importante et durable ;
- A entraîné un décès ;
- Est susceptible de mettre la vie en danger ;
- Est jugé comme tel par le professionnel de santé mais ne rentrant pas dans le cadre de cette définition réglementaire » (66).

D'après la base nationale de pharmacovigilance, 60 à 70% des effets indésirables rapportés pour les benzodiazépines sont des effets indésirables graves (66). Ce sont principalement des affections du système nerveux (sommolence, coma, état confusionnel) ou des chutes (figure 16).

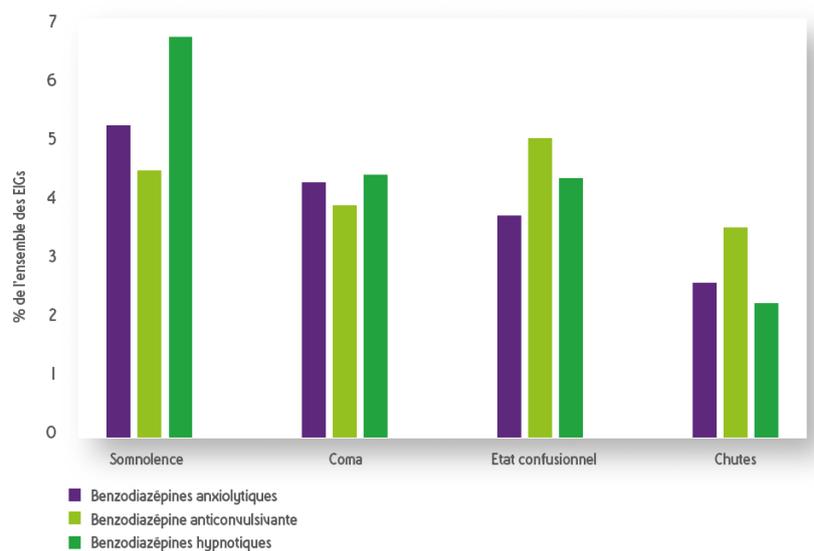


Figure 16 : Principaux effets indésirables graves rapportés pour chaque classe de benzodiazépine (66)

Pour les effets indésirables graves des BZD anxiolytiques, 5,2% sont des cas de somnolence, 4,3% des cas de comas, environ 2% de convulsions et d'amnésies, 3,7% d'états confusionnels, 2% d'hallucinations et d'agitation et 2,6% de chutes. Les affections psychiatriques représentent ainsi 12% des effets indésirables graves.

Pour les effets indésirables graves des BZD hypnotiques, 4,5% sont des cas de somnolence, 3,9% des cas de comas, environ 2% de convulsions et d'amnésies, 5% d'états confusionnels, 2% d'hallucinations et d'agitation et 3,5% de chutes. Les affections psychiatriques représentent ainsi 17% des effets indésirables graves.

3.5. Les interactions avec d'autres médicaments ou substances

Comme tout médicament, les benzodiazépines et apparentés présentent des interactions avec d'autres substances (66, 67).

L'alcool augmente l'effet sédatif des BZD et de leurs apparentés.

L'association avec d'autres déprimeurs du SNC (anti-histaminiques H1 sédatifs, antidépresseurs, baclofène, etc.) majore la sédation et augmente l'altération de la vigilance.

L'association avec des dérivés morphiniques (opiacés, buprénorphine, etc.) majorent le risque de dépression respiratoire.

L'association avec des curarisants potentialise l'effet myorelaxant.

Les anti-acides modifient la résorption des BZD s'ils ne sont pas pris à distance de la prise des BZD.

Les inducteurs et les inhibiteurs du CYP-3A4 vont modifier le métabolisme des BZD et donc son action.

3.6. Les contre-indications et précautions d'emploi à la prise de benzodiazépines

Il existe quatre contre-indications majeures (61) :

- l'insuffisance respiratoire sévère : il existe un risque d'aggravation de la dépression respiratoire ;
- le syndrome d'apnée du sommeil : il y a un risque d'augmentation du nombre d'apnées ;
- la myasthénie : les benzodiazépines risquent d'aggraver la pathologie par leur effet myorelaxant ;
- l'insuffisance hépatique sévère : le métabolisme des benzodiazépines ne sera plus assuré, provoquant une accumulation de la substance dans l'organisme.

Les benzodiazépines et apparentés nécessitent des précautions d'emploi (69) :

- réduire les posologies chez les insuffisants hépatiques et rénaux afin d'empêcher l'apparition d'une accumulation du médicament ;
- débiter le traitement par de faibles doses et augmenter progressivement pour limiter l'apparition des effets indésirables ;
- ne pas dépasser la durée maximum de prescription (cf paragraphe 3.7 ci-dessous) ;
- s'assurer du bon diagnostic : rechercher une éventuelle dépression associée à traiter ;
- arrêter progressivement le traitement pour éviter le phénomène de rebond.

3.7. Règles de bon usage des benzodiazépines

La prescription de benzodiazépines à visée anxiolytique ou hypnotique nécessite l'évaluation de la situation du patient afin de confirmer la nécessité d'un traitement. Elle ne doit être mise en place qu'après l'échec d'autres approches non médicamenteuses (règles hygiéno-diététiques, techniques de relaxation, prise en charge psychologique, etc.) (69).

Cette prescription doit être la plus courte possible ; elle ne doit pas dépasser 12 semaines pour les benzodiazépines à visée anxiolytique et 4 semaines pour les benzodiazépines à visée hypnotique. Au-delà de cette durée, les benzodiazépines perdent leur intérêt thérapeutique et il existe un risque majoré des effets indésirables qui persistent (65).

Dès l'instauration du traitement, les modalités d'arrêt doivent être abordées avec le patient. Ainsi, la dose prescrite doit être la plus faible possible. L'arrêt doit se faire par une diminution progressive des doses même lorsque la durée de traitement préconisée est respectée (71).

Il est impératif de réévaluer régulièrement la nécessité du traitement, son efficacité et ses effets indésirables. Lors d'une prescription de benzodiazépines, le patient doit être informé de la durée brève du traitement, de ces modalités d'arrêt et du risque lié à cette consommation (sédation, dépendance, risque lié à la conduite automobile).

Il ne faut pas associer plusieurs benzodiazépines anxiolytiques et hypnotiques entre elles, sous peine de majorer les effets indésirables.

Les modifications physiologiques liées à l'âge (diminution de la fonction rénale et hépatique) favorisent une accumulation des métabolites actifs des BZD et augmentent le risque de surdosage et d'effets indésirables. Ainsi, des recommandations particulières sont à appliquer chez le sujet âgé depuis 2007 ; il est nécessaire de privilégier les benzodiazépines à demi-vie

courte ou intermédiaire, et sans métabolite actif. Les benzodiazépines à demi-vie longue sont donc à proscrire. Il faut par exemple privilégier l'utilisation de l'Oxazépam SERESTA® qui a une demi-vie de 4 à 11h et qui n'a pas de métabolite actif par rapport au Diazépam VALIUM® qui a une demi-vie de 15 à 60h et qui a des métabolites actifs (65).

Le respect de ces règles de bon usage est impératif pour préserver l'intérêt thérapeutique des benzodiazépines.

4. Consommation des benzodiazépines et apparentés

Les BZD font l'objet d'une attention particulière des autorités sanitaires suite à l'importance de leur consommation, de leur balance bénéfico-risque et de certains usages non conformes. Pour cela, l'ANSM a publié, en 2017, une étude de la consommation des BZD entre 2012 et 2015 (66).

4.1. Paramètres de calculs de la consommation

Cette étude porte sur la consommation de BZD en France durant cette période en comparaison aux autres pays européens. L'indicateur utilisé pour cette étude est la DDJ (dose définie journalière) ; c'est une unité définie pour l'OMS pour comparer la consommation de médicaments entre différentes populations. Cette DDJ correspond à la posologie journalière de référence d'une substance médicamenteuse, déterminée par des experts internationaux, dans son indication principale pour un adulte de 70kg. La DDJ est un paramètre de quantité qu'il faut rapporter à un dénominateur pour obtenir un indicateur de consommation standardisé. Dans cette étude, la DDJ est rapporté à 1000 habitants par jour.

4.2. Les chiffres

4.2.1. Consommation de la France par rapport aux autres pays européens

La France est l'un des pays les plus consommateurs de benzodiazépines. En effet, parmi les 8 pays européens, la France est le 2^{ème} pays le plus consommateur de BZD entre 2012 et 2015 (figure 17).

Durant cette période, on retrouve cependant une baisse de 5,1% de la consommation de BZD, en prenant globalement les huit pays, contre 10% en France.

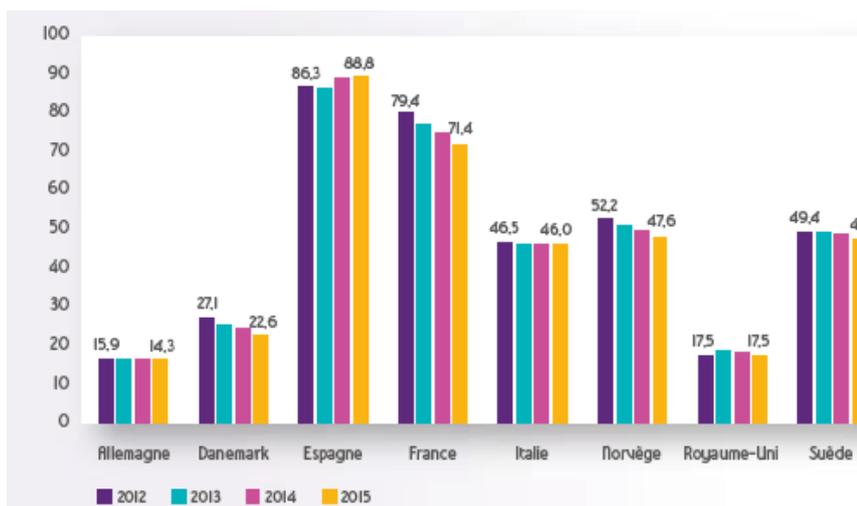


Figure 17 : Consommation de benzodiazépines dans huit pays européens, en DDJ/1000 habitants / J entre 2012 et 2015 (4)

La France est le 3^{ème} plus gros consommateur de benzodiazépines hypnotiques, derrière la Norvège et la Suède, et le 2^{ème} plus gros consommateur de BZD anxiolytiques, derrière l'Espagne (65, 69).

4.2.2. Les chiffres en France

En 2015, 20 molécules de la famille des BZD et apparentés sont commercialisées en France. Durant cette même année, 13,4% de la population française a consommé au moins une benzodiazépine, quelle que soit son indication. Les BZD anxiolytiques et hypnotiques représentaient, en 2015, la quasi-totalité des boîtes de BZD vendues (99,6%) (figure 18).

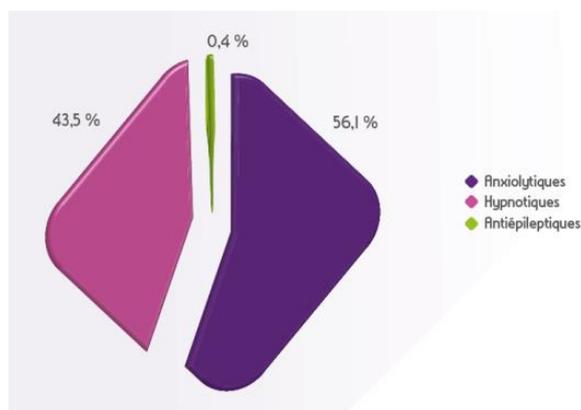


Figure 18 : Répartition du nombre de boîtes vendues en 2015 par indication (66)

En 2015, ces vingt BZD représentaient 117 millions de boîtes vendues en ville et à l'hôpital, soit environ 4% de la consommation totale de médicaments de cette même année (66).

Entre 2012 et 2014, 14-15% des nouveaux utilisateurs avaient une durée du premier épisode de traitement non conforme (c'est-à-dire supérieur à 4 semaines pour les hypnotiques et 12 semaines pour les anxiolytiques) dont 2% des cas dépassaient 1 an d'utilisation (66).

Malgré une diminution de la consommation entre 2012 et 2015, l'utilisation des BZD en France reste alarmante, particulièrement le nombre d'utilisations non conformes aux recommandations. Pour cela, de nombreuses mesures correctives se mettent en place.

5. Le mésusage des benzodiazépines

Le mésusage des BZD est très fréquent. Il prend différentes formes et est responsable d'une augmentation des effets indésirables.

Comme vu précédemment dans la partie 4.2.2 « Les chiffres en France » ci-dessus, entre 2012 et 2014, 14% des nouveaux utilisateurs ont un premier épisode d'une durée de traitement non conforme, augmentant notamment le risque de dépendance. De plus, une étude montre que le niveau de comorbidité psychiatrique et somatique est plus élevé chez les patients utilisant une BZD hypnotique de manière prolongée (70, 71). Il expose aussi le consommateur à une mortalité plus élevée (67)

Les BZD sont parfois prescrites dans des situations où le risque de survenue d'effets indésirables est majoré. En effet, d'après une étude réalisée en 2013, 48% des utilisateurs présentaient un risque accru d'effets indésirables (75). Les interactions médicamenteuses étaient la situation la plus répandue avec 39% des utilisateurs qui présentaient au moins une interaction avec un médicament lors de la prescription. L'interaction la plus fréquente était avec les opioïdes et augmentait le risque de détresse respiratoire. 11% des utilisateurs présentaient un terrain à risque accru d'effets indésirables respiratoires ; il s'agissait de patients asthmatiques, souffrants de bronchopneumopathie chronique obstructive, etc. 7% avaient un risque supplémentaire de chutes et de fractures, principalement les personnes âgées.

Le mésusage est très fréquent chez les personnes âgées. L'HAS estime qu'en 2008 un quart des nouveaux traitements initiés chez les personnes de plus de 65 ans étaient d'une durée

supérieure à celle préconisée. De plus, 56% des traitements anxiolytiques initiés chez les plus de 65 ans concernaient des benzodiazépines à demi-vie longue (73).

Des cas d'utilisations concomitantes de plusieurs BZD ou d'une seule BZD à posologie supérieure à celle préconisée ont aussi été relevés.

Le mésusage semble aussi élevé en milieu psychiatrique ; il est cependant difficile à définir puisqu'aucune recommandation n'est établie pour cette population (76). En effet, une prescription importante de BZD est retrouvée dans cette population, et notamment au long cours. Les risques associés à ce mésusage seraient une aggravation de la sévérité de la dépression en cas de prescription chez un patient dépressif, un risque accru de dépression chez les patients souffrants de troubles bipolaires ou schizophrènes, un risque accru d'idées suicidaires (77), un risque augmenté d'agressivité chez les schizophrènes (78). Il semblerait donc judicieux d'établir des recommandations encadrant la prescription au sein de cette population.

6. Les mesures correctives

Depuis quelques années, les autorités de santé mettent en place divers plans d'action visant à favoriser le bon usage des BZD.

Depuis les années 2000, un renforcement de l'amélioration de l'information des professionnels de santé et des patients est constaté, notamment à travers la diffusion de points et de lettres d'information aux professionnels de santé, l'harmonisation du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), et l'élaboration de recommandations par l'ANSM, l'HAS (Haute Autorité de Santé) et l'Assurance Maladie.

D'autres mesures ont été prises les 6 dernières années pour renforcer ce plan d'action.

6.1. Réévaluation du service médical rendu (SMR)

En 2014, le Service Médical Rendu (SMR) de 7 BZD est passé d'important à faible avec une diminution du taux de remboursement de 65 à 15%. Les BZD concernées sont : Estazolam MUCTALON®, Loprazolam HAVLANE®, Lormétazépan NOCTAMIDE®, Nitrazépan MOGADON®, Témazépan NORMISON®, Zolpidem STILNOX®, Zopiclone IMOVANE®, et leurs génériques. Leur intérêt thérapeutique a été évalué comme limité dans la prise en charge des troubles sévères du sommeil face à un risque de déstructuration du sommeil et de mésusage.

Cette baisse du remboursement explique donc la baisse importante de consommation des hypnotiques entre 2012 et 2015.

6.2. Pictogramme pour la sécurité routière

Le projet européen "Driving under the Influence of Drugs, Alcohol and Medicines" a pour objectif d'étudier les risques de la conduite sous l'influence de médicaments. Ce projet montre que la prise de BZD entraîne une altération de conduite égale voire supérieure à celle observée avec un taux sanguin d'alcool de 0.5g/L. Le risque d'accidents liés à la prise de BZD est augmenté de 60-80% (66).

Ainsi, depuis le 18 mars 2017, le pictogramme des BZD est passé du niveau 2 ("Soyez très prudent. Ne pas conduire sans l'avis d'un professionnel de santé") au niveau 3 ("Attention, danger : ne pas conduire. Pour la reprise de la conduite, demandez l'avis d'un médecin").

Ces pictogrammes sont apposés sur le conditionnement des médicaments et ce risque doit être rappelé par le pharmacien lors de la délivrance (figure 19).



Figure 19 : Pictogramme « conduite automobile » (79)

6.3. Renforcement dans l'encadrement de la prescription du Zolpidem

Depuis le 10 avril 2017, le Zolpidem est assimilé aux stupéfiants suite à son risque de mésusage, d'abus et de pharmacodépendance ; une partie de la réglementation des stupéfiants sera appliquée aux médicaments contenant du Zolpidem (80).

Ils devront être prescrits sur une ordonnance sécurisée (Annexe 1). Le nombre d'unités par prise, le nombre de prises et le dosage doivent être inscrits en toutes lettres. Le chevauchement sera interdit sauf mention expresse portée sur l'ordonnance. Lors de la délivrance, le pharmacien devra apposer le timbre de l'officine, le numéro d'enregistrement à l'ordonnancier, la date d'exécution, le nom du médicament et la quantité délivrée.

Cependant, il n'y aura pas d'obligation de présenter l'ordonnance au pharmacien dans les 3 jours suivant la date de prescription pour la délivrance. La totalité du traitement peut être délivrée en une fois. La conservation d'une copie de l'ordonnance n'est pas requise.

L'étude ZORRO ("Zolpidem et Renforcement de la Réglementation des Ordonnances") a été initiée depuis 2018. Elle aura pour but de déterminer l'impact de l'évolution de la réglementation vis-à-vis du nombre de consommateurs et de leur profil (81).

6.4. Déremboursement du Nitrazépam MOGADON®

Depuis le 1er mars 2018, le MOGADON® 5mg n'est plus remboursé dans les pharmacies d'officine. En revanche, il reste pris en charge à l'hôpital (82).

Malgré les nombreuses mesures correctives mises en place pour diminuer la consommation et le risque de mésusage des BZD, leur usage reste encore trop fréquent. Il appartient donc au pharmacien d'informer les patients sur ces thérapeutiques et sur l'existence d'alternatives thérapeutiques.

Partie III :
Des alternatives aux benzodiazépines
à l'officine

La première prescription de benzodiazépine chez un patient est à risque de consommation de longue durée alors que l'effet thérapeutique est épuisé. Il est donc important d'informer et proposer d'autres alternatives au patient avant d'envisager la prescription de benzodiazépines. Plusieurs alternatives sont présentes à l'officine pour répondre à cette problématique.

1. Les règles hygiéno-diététiques

Certaines habitudes de vie peuvent perturber le sommeil et augmenter l'anxiété. La première intention de la prise en charge des troubles anxieux et du sommeil est un respect des règles hygiéno-diététiques.

1.1. Les règles améliorant le sommeil

Il est nécessaire d'avoir des horaires de coucher et de lever réguliers y compris le week-end, de faire des siestes courtes (maximum 20 minutes) et d'éviter les siestes tardives (après 15h) afin de ne pas dérégler l'horloge biologique (83).

Une bonne hygiène alimentaire est importante :

- préférer un dîner léger à base de glucides lents (riz, pâtes, etc.) afin de ne pas avoir d'hypoglycémie nocturne à l'origine de réveil et d'aliments riches en tryptophane (banane, poisson, etc.). Le tryptophane est nécessaire pour la synthèse de sérotonine, elle-même utile à la synthèse de mélatonine ; ainsi la prise de tryptophane va indirectement favoriser la sécrétion de mélatonine (84) ;
- ne pas dîner trop tard afin que la digestion n'empêche pas de dormir (84) ;
- éviter les excitants à partir de 16h (café, thé, alcool, etc.) : les substances comme la caféine augmentent le temps d'endormissement, réduisent le temps total de sommeil et détériorent la qualité du sommeil. Le temps de sommeil lent profond est diminué et donc la récupération est affectée (85).

Des conditions propices à l'endormissement sont aussi nécessaires dans la chambre (83) :

- une bonne literie ;
- une pièce avec des volets fermés pour avoir une bonne obscurité permettant la sécrétion de mélatonine ;

- éviter les températures trop élevées dans la chambre à coucher, la température idéale de la chambre est de 18 à 19°C. Si la température est trop chaude ou trop froide, le phénomène de thermorégulation va s'activer utilisant de l'énergie et risquant de perturber le sommeil (86) ;
- placer le réveil de manière à ne pas le voir ; l'observation de l'heure favorise l'angoisse et constitue un obstacle à l'endormissement.

Une activité physique régulière dans la journée favorise l'endormissement et la durée du sommeil profond ; en revanche, une activité physique trop proche du coucher augmente la température corporelle et perturbe l'endormissement (83).

L'exposition aux écrans au moins 2h avant le coucher est à éviter car la lumière bleue des écrans va diminuer la sécrétion de mélatonine (cf Partie I, « le sommeil et l'anxiété »). Il vaut mieux privilégier la lecture avant de dormir.

1.2. Les règles diminuant l'anxiété

Un mode de vie propice au bien-être doit être adopté afin de mieux gérer son stress. Pour cela, il est utile d'avoir une bonne quantité et qualité de sommeil, d'exercer une activité physique régulière, d'avoir une alimentation équilibrée et de réduire la consommation d'excitants (87).

La pratique d'activités de relaxation (yoga, sophrologie) peut aussi permettre d'apprendre à gérer son stress.

Il est important de conserver des loisirs et une vie sociale (sorties entre amis, cinéma, etc.) afin de favoriser la détente.

2. La phytothérapie

2.1. Définition

2.1.1. Qu'est-ce que la phytothérapie ?

La phytothérapie est l'utilisation, à des fins thérapeutiques, de préparations à base de plantes entières ou d'organes de plantes médicinales (feuilles, fleurs, racines, etc.).

Les plantes médicinales sont des plantes dont au moins une partie possède des propriétés thérapeutiques ; cette partie est appelée drogue végétale et contient une ou plusieurs

molécules actives (substances actives) d'une même famille ou de familles différentes agissant en synergie. Ces principes actifs des plantes ne sont pas toujours bien connus.

Il faut que la plante soit inscrite à la pharmacopée européenne ou française (88).

2.1.2. Mode d'obtention et formes galéniques

Les produits de phytothérapie sont définis par leur mode d'obtention ; en fonction du procédé utilisé, le produit obtenu n'aura pas la même composition chimique (89). Les composants de la plante agissent en synergie. Ainsi, plus la composition du produit se rapproche de la composition de la plante, plus il sera efficace.

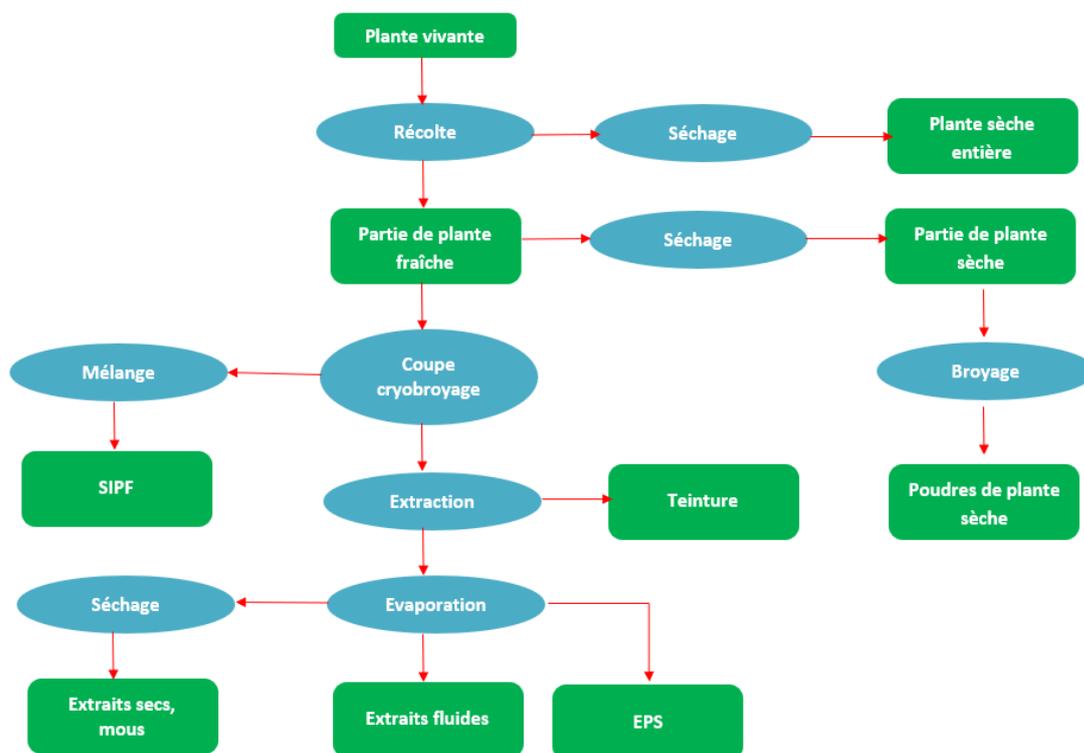


Figure 20 : Le mode d'obtention des différentes formes galéniques en phytothérapie

a) Plantes sèches entières

Les plantes sèches entières sont obtenues après séchage de la plante récoltée (figure 20). Ce séchage est une étape cruciale pour conserver les propriétés de la plante. Il doit avoir lieu rapidement après la récolte selon un procédé de séchage lent.

La plante sèche entière est utilisée sous forme de tisane ou de décoction.

Cette forme est intéressante pour sa facilité d'usage et de conservation. En revanche, la concentration de ces produits est assez faible car elle nécessite de consommer de gros

volumes. De plus, il y a des difficultés de reproductibilité de dosage puisque le taux d'extraction va dépendre du volume d'eau par rapport à la plante (87, 88).

b) Poudres de plantes sèches

Les poudres de plantes sèches sont obtenues par séchage de la plante suivi d'un broyage. Le broyage est une étape délicate qui chauffe la plante de manière importante. Il y a risque que les composés thermosensibles ne soient pas préservés. L'intégralité biochimique de la plante n'est pas conservée.

Les poudres sont utilisées sous forme de comprimés ou de gélules.

Contrairement aux tisanes ou aux décoctions, cette forme permet une dose bien déterminée. Cependant, elle possède aussi une faible concentration (89).

c) Les Suspensions Intégrales de plantes fraîches ou SIFP

La plante fraîche est cryobroyée c'est-à-dire qu'elle est broyée à froid sous azote liquide à -196° . Cette méthode permet de bloquer la dégradation enzymatique et ainsi de préserver les constituants de la plante.

La plante fraîche broyée est ensuite mise en suspension dans de l'alcool à 30%.

Cette forme permet une conservation de l'intégrité de la composition. En revanche, la concentration est toujours assez faible. De plus, la présence d'alcool limite l'usage des SIFP (89).

d) Les teintures

Les teintures sont obtenues par extraction des plantes fraîches ou sèches par de l'alcool à titre variable (souvent de l'alcool à 60°).

Les teintures ont un usage limité puisqu'elles ne contiennent que les composants des plantes solubles dans l'alcool ; cette forme ne conserve pas la totalité des composés de la plante. De plus, les teintures ont une forte teneur en alcool (89).

e) Les extraits fluides

Les extraits fluides sont obtenus par extraction des plantes sèches ou fraîches par de l'alcool à titre variable et à ébullition. Le solvant, l'alcool, est ensuite évaporé jusqu'à un poids final correspondant au poids sec de plante extraite.

Les extraits fluides ont une concentration élevée. En revanche, l'intégrité de la plante n'est pas conservée à cause de la chaleur et du solvant qui n'extrait que les composants solubles dans celui-ci. De plus, la présence d'alcool limite l'usage (89).

f) Les extraits secs

Les extraits secs sont obtenus par extraction par un solvant puis évaporation du solvant comme les extraits fluides. Les extraits obtenus sont ensuite séchés selon différentes méthodes en fonction de l'extrait.

Les extraits secs ont une concentration élevée mais ne conservent pas l'intégrité des composants de la plante (89).

g) Les extraits de plantes standardisées

Les extraits de plantes standardisées ou EPS sont obtenues par un cryobroyage suivi d'une multi-extraction dans des solutions d'alcool comprises entre 0 et 70°. Le solvant subit ensuite une évaporation et les différents extraits obtenus des multi-extractions sont mélangés ensemble. La totalité de l'alcool est évaporé. L'extrait est alors mis en suspension dans de la glycérine afin de stabiliser la préparation.

Cette méthode permet de conserver tous les principes actifs y compris les plus fragiles ; elle permet l'extraction d'un maximum de composés grâce à l'utilisation des multiples solvants. La composition des EPS est ainsi la forme ayant une composition la plus proche possible du totum de la plante. De plus, la concentration de ces composés est élevée (89).

2.1.3. Les risques de la phytothérapie

La phytothérapie présente des risques souvent négligés par les utilisateurs de produits de phytothérapie. Leur côté naturel est souvent faussement associé à un aspect inoffensif. Le pharmacien a donc un rôle majeur lors de la délivrance de ces produits, particulièrement en cas d'automédication.

a) Risques liés à la plante ou à la préparation d'un produit à base de plantes

Substitution d'une plante médicinale par une plante toxique :

Les plantes médicinales vendues en vrac ou utilisées dans les préparations peuvent être substituées par des plantes toxiques de manière accidentelle (par méconnaissance) ou

volontaire (falsification). Cette substitution expose le consommateur à des risques d'intoxication.

Ce fut le cas de la Badiane de Chine (*Illicium verum*) dont la commercialisation a été suspendue de 2001 à 2007 suite à une confusion avec la badiane du Japon (*Illicium anisatum*), plante toxique responsable de convulsions (91).

Contamination d'une plante

Les plantes peuvent être contaminées par différents éléments ayant des conséquences plus ou moins graves sur la santé du consommateur. Les différents contaminants sont :

- l'accumulation de métaux lourds absorbés dans l'environnement ;
- des résidus de pesticides ;
- des mycotoxines ou des micro-organismes.

La pharmacopée européenne propose des spécifications concernant la qualité des plantes médicinales et désigne ainsi des teneurs maximales autorisées pour ces contaminants afin de protéger les patients (92).

b) Risques d'interactions entre plantes médicinales et médicaments

Il existe des interactions importantes entre les plantes et les médicaments. On peut distinguer deux types d'interactions, celles qui sont de nature pharmacodynamique et celles de nature pharmacocinétique (89, 90).

Interactions de nature pharmacodynamique :

Ces interactions peuvent être une synergie d'action, c'est-à-dire qu'une plante potentialise l'effet d'un médicament. C'est le cas des plantes qui fluidifient le sang tel que le ginkgo (*Ginkgo biloba*). Elles potentialisent l'effet des anti-agrégants plaquettaires et des anticoagulants (93). Inversement, elles peuvent avoir une action antagoniste par diminution de l'effet d'un médicament. C'est le cas du ginseng (*Panax ginseng*) qui induit l'expression du cytochrome 3A4 diminuant ainsi l'effet des antirétroviraux (94).

Interactions de nature pharmacocinétique :

- **au niveau de l'absorption** : les plantes à dérivés anthracéniques tel que le Séné (*Senna alexandrina*) ont un effet laxatif, elles augmentent le transit intestinal et sont

responsables d'une diminution de l'absorption de médicaments pris en parallèle. Elles doivent donc être ingérés à au moins deux heures des autres prises médicamenteuses ;

- **au niveau du métabolisme** : certaines plantes sont des inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques des cytochromes spécifiques et vont donc modifier le métabolisme des médicaments. C'est le cas du millepertuis qui est un inducteur du cytochrome P450 ; il réduit la concentration de nombreux médicaments, dont la ciclosporine et le tacrolimus (deux immunosuppresseurs) (94). Ces plantes sont à utiliser avec précaution et ne doivent pas être associées à certains médicaments ;
- **au niveau de l'élimination** : les plantes diurétiques, comme le bouleau (*Betula alba*), vont augmenter la vitesse d'élimination urinaire des médicaments (94).

c) Toxicité intrinsèque des plantes

Les effets indésirables induits par les plantes médicinales sont rares. Il peut s'agir de réactions cutanées (photosensibilisation), de troubles digestifs (nausées, diarrhées, constipation) ou d'atteintes d'organes tels que le cœur, le foie ou encore le système nerveux, etc.

2.2. Les plantes médicinales sédatives et anxiolytiques

2.2.1. La Valériane

a) Classification botanique

Nom français : Valériane

Nom latin : *Valeriana officinalis*

Famille : Valérianacée

Drogues végétales : Racine, rhizome (95)

b) Compositions chimiques

La composition des plantes varie en fonction de leur sous-espèce, de la saison, des conditions de culture, de conservation et du mode d'extraction.

Les sesquiterpènes et les iridoïdes sont des composés de la valériane qui pourraient être responsables de son activité.

Deux types de sesquiterpènes sont présents dans la Valériane :

- les sesquiterpènes chimiquement stables et non volatiles (acide valérénique, acide acétoxyvalérénique), leur teneur est de 0,2 à 0,7% ;

- les sesquiterpènes volatiles (valérénal, valérianol, valérénol) : ces derniers entrent dans la composition de l'huile essentielle (HE) présente dans la racine de la valériane (96).

Des monoterpènes (acétate de bornyle, acétate de myrtényle, camphènes, etc) constituent également une fraction de cette huile essentielle. L'huile essentielle représente 2 à 20ml/kg de la racine sèche.

Les iridoïdes, les valépotriates, sont des esters lipophiles. Les valépotriates les plus abondants sont le valtrate et l'isovaltrate. Leur teneur est de 0,8% à 1,7%. Ceux-ci sont des composés très instables qui vont rapidement s'hydrolyser et se décomposer pour former des aldéhydes. De plus, ils sont non extractibles par l'eau (96).

D'autres composants sont présents sous forme de traces :

- des alcaloïdes terpéniques : actinidine ;
- des lignanes : hydroxypinorésinol ;
- des flavanoïdes : linarine ;
- des acides phénoliques ;
- du GABA.

La composition des organes souterrains de la valériane doit répondre à certaines normes fixées par la pharmacopée européenne pour pouvoir être utilisée en phytothérapie. Par exemple, les organes souterrains entiers ou fragmentés doivent contenir au minimum 4mL/kg d'huile essentielle et au minimum 0,17% d'acides sesquiterpéniques exprimés en acides valéréniques (96).

c) Propriétés

La valériane a des propriétés :

- **hypnotiques et sédatives** : la valériane permet de restructurer le sommeil. Cet effet est progressif et il apparaît au bout de 14 jours environ (97–100) ;
- **anxiolytiques**: cet effet impliquerait la voie gabaergique et pourrait être comparable à des anxiolytiques comme le diazépam (101–103) ;
- **myorelaxantes** : une étude a montré que la valériane avait un effet relaxant sur les muscles squelettiques équivalent à celui d'une BZD sans les effets indésirables (104).

d) Indications

De nombreuses autorités de santé, dont l'Agence Européenne du Médicament (EMA), l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la Coopérative Scientifique Européenne de Phytothérapie (ESCOP), reconnaissent la valériane comme indiquée dans les troubles du sommeil léger et dans l'anxiété légère notamment associée à des contractures musculaires (105).

e) Précautions d'emploi, contre-indications, effets indésirables

D'après le comité des médicaments à base de plantes (HMPC), la valériane ne présente pas de contre-indications particulières. Par précaution, l'HMPC déconseille son utilisation chez les enfants de moins de 12 ans et chez les femmes enceintes ou allaitantes (105). Cependant, plusieurs études semblent montrer une bonne tolérance chez les enfants (104, 105).

A dose élevée, la valériane possède des effets indésirables gastro-intestinaux (nausées, crampes abdominales) (105). Différemment des anxiolytiques type BZD, la valériane n'a pas d'effets de somnolence résiduelle (108).

La valériane ne semble pas présenter d'interactions médicamenteuses (94).

2.2.2. L'Aubépine

a) Classification botanique

Nom français : Aubépine

Nom latin : *Crataegus monogyna*

Famille : Rosacée

Drogues végétales : Sommités fleuris (95)

b) Compositions chimiques

L'aubépine est une plante à tanin. Elle renferme des proanthocyanidols (catéchol, épicatechol, procyanidol, etc). Leur teneur est de 2 à 3 % dans les fleurs et les feuilles (96).

Elle contient aussi des flavonoïdes, composés polyphénoliques très présents dans le règne végétal : hypéroside (flavonoïde le plus présent), rutoside, etc. Leur teneur est de 1 à 2% dans les feuilles et les fleurs.

Des mono-C-hétérosides de flavones entrent dans sa composition (vitexine, isovitexine, etc.) (109).

D'autres composants sont présents dans l'aubépine (96) :

- des polysaccharides neutres ;
- des acides phénoliques : acide caféique, acide chlorogénique ;
- des acides triterpéniques : oléanique, ursolique ;
- des traces d'huile essentielle ;
- des amines aromatiques.

D'après la 8^{ème} édition de la pharmacopée européenne, les feuilles et les fleurs doivent contenir au moins 1,5% de flavonoïdes exprimés en hypérosides. Les extraits secs doivent contenir au minimum 2,5% pour les extraits aqueux et 6% pour les extraits hydro-alcooliques, de flavanoïdes exprimés en hypérosides (96).

c) Propriétés

L'aubépine a des propriétés :

- **cardiotoniques et cardioprotectrices** : l'aubépine renforce les contractions cardiaques et régule le rythme cardiaque. Elle a un effet chronotrope positif et inotrope négatif. Elle améliore aussi la tolérance à l'effort (110) ;
- **hypotensives** : l'action hypotensive est possible par inhibition de l'enzyme de conversion par l'aubépine (111) ;
- **anxiolytiques et sédatives** : l'aubépine diminuerait la température corporelle, facilitant ainsi l'endormissement (88, 110).

d) Indications

L'EMA, l'OMS et la Commission E reconnaissent l'usage traditionnel de l'aubépine pour soulager le stress et favoriser le sommeil et prendre en charge les palpitations liées à la nervosité (113).

L'aubépine est aussi indiquée dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque légère et des troubles du rythme cardiaque temporaires dus à la nervosité.

e) Précautions d'emploi, contre-indications, effets indésirables

D'après l'OMS, l'aubépine ne présente pas de contre-indications strictes. Son utilisation est possible chez les enfants à partir de 12 ans. En raison de données insuffisantes, elle est déconseillée chez les femmes enceintes ou allaitantes (113).

L'aubépine semble être inductrice du cytochrome 3A4 ; elle pourrait donc potentialiser l'effet de certains médicaments comme la digitaline ou encore les bêta-bloquants (114).

L'aubépine ne possède pas d'effets indésirables connus.

2.2.3. La passiflore

a) Classification botanique

Nom français : Passiflore

Nom latin : *Passiflora incarnata*

Famille : Passifloracée

Drogues végétales : Parties aériennes (fleurs et fruits) (95)

b) Compositions chimiques

La passiflore renferme des flavonoïdes C glycosidiques, flavonoïdes contenant un ou plusieurs oses sur leur carbone (Schafotoside, Isoschafotoside, Isoorientine, Isovitexine, Swentish, etc). Il y a une variabilité qualitative et quantitative en flavonoïdes C glycosidiques dans la passiflore qui peut en contenir jusqu'à 2,5%. La 8^{ème} édition de la pharmacopée européenne exige qu'elle en contienne au moins 1,5% exprimé en vitexines (113, 114).

La passiflore renferme aussi 0,05% de maltol, un composé à odeur de sucre utilisé, sous forme synthétique, comme additif alimentaire (96).

Elle est composée à hauteur de 1ml/kg d'huile essentielle contenant des carbures terpéniques, des carvones, des alcools benzyliques et phényliques, de l'hexanol, du linalol, etc.

D'autres constituants sont présents en faible quantité dans la passiflore (96) :

- des acides phénoliques ;
- de la coumarine ;
- des phytostérols ;
- des hétérosides cyanogènes (gynocardine) ;
- des traces d'alcaloïdes indoliques : harmane.

c) Propriétés

La passiflore a des propriétés :

- **sédatives** : la passiflore augmente la durée du sommeil et le restructure. En effet, elle augmente la phase de sommeil lent et diminue la phase de sommeil paradoxal ainsi que les périodes de veille. Elle facilite aussi l'endormissement en diminuant la température corporelle. La passiflore module le rythme circadien en favorisant l'expression de plusieurs gènes de l'horloge circadienne (117–119) ;
- **anxiolytiques** : cet effet impliquerait la voie gabaergique et pourrait être comparable à des anxiolytiques comme l'oxazépam (120–123) ;
- **anticonvulsivantes** (124) ;
- **neuroprotectrices** : la passiflore améliore la neurogenèse hippocampique et la mémoire (125) ;
- **antispasmodiques musculaires** : elle diminue la fréquence des contractions notamment au niveau digestif, et induit une baisse du tonus général (90).

d) Indications

La passiflore est reconnue par l'EMA, l'OMS et l'ESCAP pour ses effets sur les troubles mineurs du sommeil, la nervosité, l'anxiété et l'agitation, chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans, associé à une somatisation digestive basse (crampe d'estomac, colite, spasme, etc.). D'après l'OMS, la passiflore s'utilise aussi dans la prise en charge des règles douloureuses (126).

La passiflore serait aussi indiquée dans la prise en charge de la dépendance aux BZD et à l'alcool (125, 126).

e) Précautions d'emploi, contre-indications, effets indésirables

D'après l'EMA, la passiflore ne présente pas de contre-indications strictes. En raison des données insuffisantes, son utilisation nécessite une précaution d'emploi chez les enfants de moins de 12 ans et chez les femmes enceintes ou allaitantes (129).

La passiflore ne possède pas d'effets indésirables connus.

2.2.4. Le pavot de Californie

a) Classification botanique

Nom français : Pavot de californie

Nom latin : *Eschscholtzia californica*

Famille : Passifloracée

Drogues végétales : Parties aériennes fleuries (95)

b) Compositions chimiques

Les principaux composants du pavot de californie sont des alcaloïdes. La partie aérienne fleurie renferme majoritairement des alcaloïdes de type pavine, l'eschscholtzine et la californidine. Elle doit contenir au minimum 0,8% d'alcaloïdes totaux exprimés en eschscholtzines (96). D'autres alcaloïdes sont présents dans les racines, des protopines, des apomorphines et des benzophénanthridines.

c) Propriétés

L'eschscholtzia a des propriétés :

- **sédatives et hypnotiques** : l'eschscholtzia diminue le temps d'apparition du sommeil et améliore sa qualité en diminuant les réveils nocturnes (128, 129) ;
- **anxiolytiques** : cet effet impliquerait la voie gabaergique (110, 130) ;
- **spasmolytiques** : cet effet s'exerce sur les muscles lisses de l'intestin (90).

d) Indications

Selon l'EMA et l'HMPC, l'eschscholtzia est utilisée traditionnellement pour soulager le stress léger et favoriser le sommeil, particulièrement l'endormissement (133).

e) Précautions d'emploi, contre-indications, effets indésirables

D'après l'EMA, l'eschscholtzia est déconseillée avant 18 ans et chez les femmes enceintes ou allaitantes (129). Elle ne possède pas d'effets indésirables connus.

Il existe des précautions d'emploi avec les anti-hypertenseurs et les antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et inhibiteurs de monoamine oxydase (90).

L'Eschscholtzia exerce une forte inhibition des cytochromes 3A4, 2C9 et 2C19 ; cette plante peut donc présenter des interactions avec les médicaments utilisant ces voies métaboliques (134).

2.3. Conseils à l'officine

Les EPS semblent être les produits de phytothérapie montrant la meilleure efficacité grâce à leur concentration et leurs compositions chimiques totales (133, 134). J'ai donc choisi de privilégier ce type de forme galénique pour répondre aux besoins des patients.

Les EPS peuvent être utilisées seules ou en associations. Le choix des plantes sera à adapter en fonction de la symptomatologie du patient. Quel que soit le choix de la plante, l'efficacité sera visible à partir de 2 à 4 semaines de traitement.

Exemples d'utilisation d'EPS seul :

En cas d'anxiété associée à des contractures musculaires :

- EPS de Valériane ;
- 1 à 3 cuillères à café d'EPS par jour ;
- Déconseillé chez la femme enceinte ou allaitante et en dessous de 12 ans.

En cas d'anxiété associée à des troubles digestifs :

- EPS de Passiflore ;
- 1 à 3 cuillères à café d'EPS par jour.

En cas d'insomnie d'endormissement :

- EPS d'eschscholtzia ;
- 1 cuillère à café 30 minutes avant le coucher et une au moment du repas si besoin ;
- Déconseillé chez la femme enceinte ou allaitante et en dessous de 18 ans.

Exemples d'association d'EPS :

En cas d'anxiété associée à des palpitations :

- ½ d'EPS d'aubépine + ½ d'EPS de passiflore ;
- 1 à 3 cuillères à café du mélange par jour ;
- Déconseillé chez la femme enceinte ou allaitante et en dessous de 18 ans.

En cas de stress occasionnel associé à des troubles digestifs (examens, stress au travail) :

- 1/2 d'EPS d'aubépine + 1/2 d'EPS de valériane ;
- 1 à 3 cuillères à café du mélange par jour ;
- Déconseillé chez la femme enceinte ou allaitante et en dessous de 18 ans.

En cas d'insomnie : pour restructurer le sommeil

- ½ d'EPS d'eschsoltzia + ½ d'EPS de valériane (137) ;
- 1 cuillère à café 30 minutes avant le coucher et une au moment du repas si besoin ;
- Déconseillé chez la femme enceinte ou allaitante et en dessous de 18 ans.

En cas d'insomnie avec un sommeil agité et des réveils nocturnes :

- ½ d'EPS de passiflore + ½ d'EPS d'Eschsoltzia ;
- 1 cuillère à café 30 minutes avant le coucher, une au moment du repas si besoin, une au moment du réveil nocturne si besoin ;
- Déconseillé chez la femme enceinte ou allaitante et en dessous de 18 ans.

3. L'aromathérapie

3.1. Rappels sur l'aromathérapie

3.1.1. Définition

L'aromathérapie fait appel à l'utilisation des huiles essentielles à des fins thérapeutiques. Ces huiles essentielles sont des substances aromatiques, volatiles, et parfois odorantes composées de molécules complexes. Les plantes aromatiques possèdent des composants odorants dans un ou plusieurs de leurs organes. Ils sont généralement extraits des plantes par hydrodistillation (136, 137).

3.1.2. Les différentes voies d'administration

a) La voie orale

Les huiles essentielles peuvent entraîner des aigreurs voire des brûlures d'estomac ; pour limiter cet effet, il est recommandé d'absorber l'huile essentielle avec du miel, sur un sucre, ou un comprimé neutre (lactose). L'ensemble est à croquer. Il est conseillé de prendre 2 gouttes à chaque prise et jusqu'à 6 à 8 gouttes maximum par jour.

La voie orale peut aussi impliquer l'utilisation de gélules. Dans ce cas, les huiles essentielles sont mélangées dans une poudre interne de type aérosil afin d'y être absorbées.

La toxicité est maximale par cette voie, son utilisation est donc à limiter. Cette voie est réservée à l'adulte.

Elle est contre-indiquée chez (140) :

- la femme enceinte et allaitante ;
- les asthmatiques et les personnes souffrant de convulsions ;
- les personnes souffrant d'ulcère gastro-duodéal, de gastrite, de reflux gastro-œsophagien.

La prise d'huiles essentielles par voie orale ne doit pas être simultanée à la prise de médicaments. L'huile essentielle pourrait altérer le médicament ou son absorption (140).

b) La voie cutanée

Les huiles essentielles ont des propriétés lipophiles leur permettant d'être facilement absorbées par la peau. L'utilisation de cette voie permet un passage rapide dans le sang après son application et est responsable d'une action générale. Il n'y pas d'effet de premier passage hépatique. Cette voie est donc à privilégier, excepté pour les huiles essentielles dermocaustiques où leur utilisation est contre-indiquée (139).

Les huiles essentielles sont utilisées de deux façons au niveau cutané (140) :

- diluées : les huiles essentielles sont diluées dans des huiles végétales (huile de macadamia, d'amande douce, etc.) en proportion variable de 5 à 30% chez l'adulte en fonction des symptômes. Elle est utilisée pour les zones étendues ou sensibles et pour les enfants ;
- pures : certaines huiles essentielles peuvent s'appliquer pures sur la peau dans les situations d'urgence, en cas de douleurs ou d'hématomes provoqués par un choc, de piqûre d'insectes, de brûlure, etc. Elle concerne les adultes et enfant de plus de 7 ans.

Les zones d'application sont choisies en fonction des troubles (paumes des mains, plantes des pieds, mollets, avant-bras, thorax). Les zones où la peau est fine et très vascularisée (poignets, avant-bras) permettent une pénétration plus rapide des huiles essentielles.

Les huiles essentielles ont la capacité de faire pénétrer d'autres molécules qui ne pénètrent habituellement pas ; il ne faut donc pas les associer à d'autres médicaments ou cosmétiques.

La voie cutanée est contre-indiquée chez :

- les enfants de moins de 7 ans ;
- la femme allaitante ;
- les personnes épileptiques.

Son utilisation nécessite des précautions d'emploi chez la femme enceinte ; l'huile essentielle doit être adaptée et ne doit jamais être appliquée au niveau de la ceinture abdominale.

c) L'inhalation

L'inhalation humide

Lors de l'inhalation humide, les huiles essentielles sont entraînées par la vapeur d'eau et inspirées par l'utilisateur. Cette voie permet principalement une action locale au niveau des voies respiratoires. Une faible action générale est aussi observée par pénétration sanguine grâce à la muqueuse nasale et bronchique.

Cette voie consiste à verser deux à trois gouttes d'huile essentielle dans un bol d'eau bouillante et à inhaler la vapeur d'eau pendant environ 5 minutes.

L'inhalation entraîne une dilatation de la muqueuse nasale par la chaleur ; elle devient perméable aux micro-organismes. L'inhalation est donc à réaliser une heure avant toute sortie extérieure.

Cette voie est fréquemment utilisée dans le cadre d'affections respiratoires.

Elle est contre-indiquée chez (140) :

- l'enfant de moins de 12 ans ;
- la femme enceinte et allaitante ;
- les asthmatiques et les personnes atteintes de convulsions.

L'inhalation humide doit être évitée pour les huiles essentielles dermocaustiques, irritantes et neurotoxiques.

L'inhalation sèche

Lors de l'inhalation sèche, les récepteurs olfactifs sont stimulés, entraînant une transmission de l'information au niveau du système nerveux.

Elle implique de déposer deux à trois gouttes d'huile essentielle sur un mouchoir en papier et d'inspirer trois ou quatre fois dans le mouchoir. Le nez ne doit pas entrer en contact avec le mouchoir.

Il faut exclure ces voies pour les huiles essentielles irritantes ou dermocaustiques et chez les patients asthmatiques et les personnes souffrant de convulsions. L'utilisation est possible chez la femme enceinte et allaitante avec des huiles essentielles compatibles avec la grossesse et chez l'enfant à partir de 30 mois (140).

d) La diffusion atmosphérique

Les huiles essentielles sont diffusées dans l'atmosphère grâce à un diffuseur. La diffusion d'huile essentielle ne doit pas dépasser 15-20 minutes renouvelables trois fois dans la journée. Elle nécessite l'utilisation d'huile essentielle adaptée à cette voie. Un mauvais choix d'huile essentielle ou une utilisation prolongée est responsable d'irritation des muqueuses.

Cette voie n'a pas de contre-indications. En cas de convulsion, ce mode d'utilisation est envisageable si les convulsions ne sont pas fréquentes. Cette voie est cependant déconseillée chez les patients asthmatiques, les femmes enceintes et les enfants : il est impératif d'aérer la maison après une diffusion (140).

3.1.3. Précautions d'emploi, contre-indications et toxicité

a) Précautions d'emploi

Les huiles essentielles ne doivent pas être appliquées pures dans les yeux ou sur les muqueuses.

Les huiles essentielles doivent être protégées de la chaleur et de la lumière.

En cas d'absorption accidentelle d'huile essentielle, il ne faut pas faire boire d'eau. Il faut donner de l'huile végétale alimentaire (huile d'olive) et du charbon végétal (138).

b) Contre-indications

De nombreuses contre-indications portent sur la voie d'administration des huiles essentielles (140).

La femme enceinte ou allaitante peut utiliser les huiles essentielles par diffusion atmosphérique, par inhalation sèche et éventuellement par voie cutanée. Les huiles essentielles utilisées doivent cependant être compatibles avec la grossesse. Par manque de données, les autres voies vont être contre-indiquées.

Les huiles essentielles peuvent être utilisées chez les enfants de moins de 7 ans par voie cutanée diluées, par diffusion atmosphérique ou par inhalation sèche. Les autres voies sont contre-indiquées.

L'utilisation des huiles essentielles est contre-indiquée chez les épileptiques. La diffusion atmosphérique peut éventuellement être envisagée si la fréquence des crises est faible.

c) Toxicité

Neurotoxique : Les huiles essentielles neurotoxiques induisent un dysfonctionnement au niveau du système nerveux, et sont notamment responsables de convulsions et comas pouvant aller jusqu'au décès. Les huiles essentielles composées de cétones sont les principales concernées. La voie orale et l'usage chez les femmes enceintes et allaitantes et chez l'enfant de moins de 7 ans sont contre-indiqués pour ces huiles essentielles.

Dermocaustique : Les huiles essentielles dermocaustiques sont très irritantes pour la peau et les muqueuses car elles entraînent de fortes brûlures. Cette toxicité est retrouvée dans les huiles essentielles composées de phénols ou de monoterpènes. Ces huiles devront systématiquement être diluées à 20% pour la voie cutanée afin d'atténuer l'irritation.

Photosensible : Les huiles essentielles photosensibles provoquent, sous l'action des rayonnements lumineux, des réactions cutanées (apparition de rougeurs ou tâches brunes). Ce mécanisme concerne les huiles essentielles à base de furanocoumarines. L'exposition au soleil devra être déconseillée en cas d'utilisation de ces huiles essentielles par voie cutanée.

Hépatotoxique : Les huiles essentielles hépatotoxiques peuvent provoquer des dommages au niveau du foie, altérant ainsi ses fonctions. Cette toxicité est présente lors d'une utilisation à forte dose d'huiles essentielles à base de phénol. Ces huiles essentielles sont contre-indiquées en cas de troubles hépatiques.

Néphrotoxique : Les huiles essentielles sont principalement éliminées par voie rénale. Certains composés des huiles essentielles, comme l'alpha-pinène, peuvent irriter le rein lors

d'une ingestion par voie orale de manière prolongée ou lors de surdosage ; du sang va alors être retrouvé dans les urines. Les huiles essentielles sont contre-indiquées en cas d'insuffisance rénale.

3.2. Les huiles essentielles à visée sédative et anxiolytique

3.2.1. Huile essentielle de petit grain de Bigaradier

a) Classification botanique

Nom français : Oranger amer ou oranger bigaradier

Nom latin : *Citrus aurantium*

Famille : Rutacée

Organe distillé : Feuilles (139)

b) Principes actifs

L'huile essentielle de petit grain de Bigaradier est composée (96) :

- d'esters (60%) : **acétate de linalyle** (40-50%), acétate de géranyle, etc. ;
- de monoterpénols : **linalol** (15-30%), géraniol, etc.

c) Propriétés

L'huile essentielle de petit grain de Bigaradier possède diverses propriétés :

- **anxiolytiques, sédatives et anticonvulsivantes** (141–143) ;
- **anti-infectieuses** : le linalol est à l'origine de cette propriété, c'est un anti-infectieux pouvant être utilisé chez l'enfant ;
- **spasmolytiques musculotropes** : l'acétate de linalyle est responsable de cet effet ;
- **antalgiques et anti-inflammatoires** (139).

d) Indications

L'huile essentielle de petit grain de Bigaradier est indiquée dans (137, 138) :

- les troubles nerveux : insomnie, stress, anxiété, nervosité ;
- les affections dermatologiques : acné, peaux grasses, furoncle ;
- les rhumatismes, arthrites, tendinites ;
- les spasmes digestifs (nausées), gynécologiques (douleurs menstruelles), respiratoires (toux).

e) Voies d'administration pour l'anxiété et le sommeil

L'huile essentielle de petit grain de Bigaradier s'utilise principalement en voie cutanée diluée, en inhalation sèche et en diffusion atmosphérique. En cas de troubles persistants, la voie orale peut éventuellement être envisagée (140).

f) Mise en garde et toxicité

D'autres huiles essentielles sont extraites de l'oranger amer. Il ne faut pas confondre l'huile essentielle de petit grain de Bigaradier avec l'huile essentielle de Néroli qui est extraite des fleurs ou l'huile essentielle d'orange amère qui est extraite du zeste.

3.2.2. Huile essentielle de lavande vraie

a) Classification botanique

Nom français : Lavande vraie ou officinale

Nom latin : *Lavandula angustifolia*

Famille : Lamiacée

Organe distillé : Fleurs (139)

b) Principes actifs

L'huile essentielle de lavande vraie est composée (94, 142, 143) :

- d'esters : **acétate de linalyle** (25 à 47%) dont maximum 1% d'acétate (S) de linalyle, acétate de lavandulyle (<0,2%) ;
- de monoterpénols : **linalol** (20-45%) dont maximum 12% de S- linalol, terpinén-4-ol (0,1-8%), alpha-terpinéol ;
- de monoterpènes : limonène (teneur maximal : 1%) ;
- de sesquiterpènes (5-10%) : β -caryophyllène ;
- de cétones : 3-octanone (0,1-5%).

c) Propriétés

L'huile essentielle de lavande vraie possède diverses propriétés :

- **anxiolytiques et sédatives** : ces propriétés sont dues à la présence de linalol et d'acétate de linalyle (146–149) ;
- **vasodilatatrices et hypotensives** (150) ;

- **spasmolytiques** (151) ;
- **anti-infectieuses** (152) ;
- **cicatrisantes** (153) ;
- **antalgiques et anti-inflammatoires** (154) ;
- **insectifuges et antiparasitaires** (155).

d) Indications

L'huile essentielle de lavande vraie est indiquée dans (137, 138) :

- les troubles nerveux : insomnie, stress, anxiété, nervosité ;
- les infections par des parasites : poux ;
- les crampes, contractures musculaires, rhumatismes ;
- les affections dermatologiques : eczéma, brûlures, escarres, plaies ;
- les spasmes utérins ;
- les troubles de la ménopause.

e) Voies d'administration pour l'anxiété et le sommeil

L'huile essentielle de lavande vraie s'utilise principalement en voie cutanée diluée, en inhalation sèche et en diffusion atmosphérique (147,156). En cas de troubles persistants, la voie orale peut éventuellement être envisagée (140).

f) Mise en garde / Toxicité

L'huile essentielle de lavande ne présente aucun signe de toxicité (157).

3.2.3. Huile essentielle de camomille romaine

a) Classification botanique

Nom français : Camomille romaine ou Camomille noble

Nom latin : *Chamaemelum nobile* ou *Anthemis nobilis*

Famille : Astéracée

Organe distillé : Fleurs (139)

b) Principes actifs

L'huile essentielle de camomille romaine est composée (96) :

- d'esters (70-80%) : **angélate d'isobutyle (30-40%)**, angélate de méthylallyle (6-10%), **angélate** ;
- **d'isoamyle (12-22%)**, isobutyrate d'isobutyle (2-9%) et d'isoamyle (2,5-5%) ;
- de cétones terpéniques : pinocarvone (1,3-6%) ;
- de terpénols : trans-pinocarvéol (2-7%) ;
- de monoterpènes : α -pinène (1-5%).

c) Propriétés

L'huile essentielle de camomille romaine possède diverses propriétés (140):

- **anxiolytiques et sédatives** (158) ;
- **spasmolytiques** ;
- **antalgiques et anti-inflammatoires**.

d) Indications

L'huile essentielle de camomille romaine est indiquée dans (137, 138) :

- les troubles nerveux : insomnie, stress, anxiété, nervosité ;
- les douleurs neurologiques : migraine, névralgie ;
- les affections dermatologiques : eczéma, psoriasis, prurit ;
- les contractures musculaires, crampes.

e) Voies d'administration pour l'anxiété et le sommeil

L'huile essentielle de camomille romaine s'utilise principalement en voie cutanée diluée, en inhalation sèche et en diffusion atmosphérique (140).

f) Mise en garde / Toxicité

L'huile essentielle de camomille romaine est neurotoxique. La voie orale est contre-indiquée (139).

3.2.4. Huile essentielle de lemongrass

a) Classification botanique

Nom anglais : Lemongrass

Nom latin : *Cymbopogon flexuosus*

Famille : Poacée

Organe distillé : Herbe (139)

b) Principes actifs

L'huile essentielle de lemongrass est composée (94, 136) :

- d'aldéhydes monoterpéniques : citrals (néral : 25-35%, géraniol : 35-45%) ;
- de monoterpénols : géraniol (1-8%), citronellol, linalol ;
- de monoterpènes : limonène (<3%), myrcène ;
- de sesquiterpènes : bêta-caryophyllène (<3%) ;
- d'esters monoterpéniques : acétate de géranyl (1 à 6%).

c) Propriétés

L'huile essentielle de lemongrass possède diverses propriétés (140):

- **anxiolytiques et sédatives** : ces effets seraient possibles par action sur le système gabaergique (159) ;
- **anti-inflammatoires et antinocepsives** (160–162) ;
- **spasmolytiques** (163) ;
- **insectifuges et insecticides** (164) ;
- **antifongiques** (165) ;
- **assainissantes atmosphériques.**

d) Indications

L'huile essentielle de lemongrass est indiquée dans (137, 138) :

- les troubles nerveux : insomnie, stress, anxiété, nervosité ;
- les infections fongiques : mycoses cutanées ;
- les douleurs et les contractures musculaires ;
- les piqûres d'insectes et comme répulsif ;
- l'assainissement atmosphérique.

e) Voies d'administration pour l'anxiété et le sommeil

L'huile essentielle de lemongrass s'utilise principalement en voie cutanée diluée, en inhalation sèche et en diffusion atmosphérique. En cas de troubles persistants, la voie orale peut éventuellement être envisagée (140).

f) Mise en garde / Toxicité

L'huile essentielle de lemongrass peut être irritante. Son utilisation pure est fortement déconseillée (140).

3.2.5. Huile essentielle de bergamotier

a) Classification botanique

Nom français : Bergamote

Nom latin : *Citrus bergamia*

Famille : Rutacée

Organe distillé : Zeste (139)

b) Principes actifs

L'huile essentielle de bergamotier est composée (94, 136) :

- de monoterpènes : limonène (30-45%), bêta-pinène (5 à 10%) ;
- de monoterpénols : linalol (5-15%) ;
- d'esters : acétate de linalyle (22-36%), acétate de géranyle, acétate de néryle ;
- d'aldéhydes monoterpéniques : citral ;
- de furanocoumarines : bergaptène (0,15-0,35%).

c) Propriétés

L'huile essentielle de lemongrass possède diverses propriétés (140) :

- **sédatives et anxiolytiques** : ces effets seraient possibles par action sur le système gabaergique et sérotonergique, et aurait une efficacité comparable à celle du diazépam (166–168) ;
- **anti-infectieuses** ;
- **spasmolytiques, anti-nauséuses** ;
- **cholagogues**.

d) Indications

L'huile essentielle de lemongrass est indiquée dans (137, 138) :

- les troubles nerveux : insomnie, stress, anxiété, nervosité ;
- les troubles digestifs : aérophagie, digestion difficile ;
- les infections fongiques : mycoses cutanées, candidoses ;
- l'assainissement atmosphérique.

e) Voies d'administration pour l'anxiété et le sommeil

L'huile essentielle de lemongrass s'utilise principalement en voie cutanée diluée, en inhalation sèche et en diffusion atmosphérique. En cas de troubles persistants, la voie orale peut éventuellement être envisagée (140).

f) Mise en garde / Toxicité

L'huile essentielle de Bergamote est photosensibilisante ; l'exposition au soleil est contre-indiquée durant le traitement. Elle est aussi dermocaustique. Il faudra donc privilégier la voie cutanée diluée à la voie cutanée pure (140).

3.3. Conseils officinaux : utilisations associées des huiles essentielles

3.3.1. Les mélanges relaxants

Ces mélanges sont à utiliser principalement dans le cadre de stress et d'anxiété.

a) Voie cutanée diluée

Mélanger :

- 20 gouttes d'huile essentielle de lavande fine ou de petit grain bigarade ;
- 20 gouttes de lemongrass ;
- Compléter jusqu'à 25 mL d'huile végétale d'amande douce.

Appliquer 20 gouttes du mélange sur l'intérieur des poignets 3 fois par jour.

b) Diffusion atmosphérique

Mettre dans le diffuseur :

- 2 gouttes d'huile essentielle de lavande fine ou de petit grain bigarade en fonction de la préférence d'odeur ;

- 1 goutte d'huile essentielle de Lemongrass.

Faire diffuser ces huiles essentielles dans la pièce pendant 20 minutes en cas de crise d'angoisse. Le mélange pour la diffusion peut être associé au mélange pour la voie cutanée.

3.3.2. Les mélanges sédatifs

a) Voie cutanée diluée

Mélanger :

- 20 gouttes d'huile essentielle de lavande fine ou de petit grain bigarade ;
- 10 gouttes d'huile essentielle de camomille romaine ;
- 10 gouttes d'huile essentielle de bergamote ;
- Compléter jusqu'à 25 ml d'huile végétale d'amande douce.

Appliquer 20 gouttes du mélange sur l'intérieur des poignets au moment du coucher. En cas d'effet insuffisant, il est possible d'appliquer le mélange 2h avant le coucher, puis de renouveler l'opération au coucher.

b) Diffusion atmosphérique

Mettre dans le diffuseur :

- 2 gouttes d'huile essentielle de camomille romaine ;
- 1 goutte d'huile essentielle de Bergamote.

Faire diffuser ces huiles essentielles dans la pièce pendant 20 minutes avant le coucher. Le mélange pour la diffusion peut être associé au mélange pour la voie cutanée.

4. L'homéopathie

4.1. Qu'est-ce que l'homéopathie ?

4.1.1. Définition de l'homéopathie

L'homéopathie, par opposition à l'allopathie, est une médecine alternative sur la loi de la similitude. Elle consiste à administrer une substance capable de provoquer, à dose normale, les mêmes symptômes que la maladie. Cette substance doit être diluée pour être efficace pour le patient, c'est la forme homéopathique (169).

La forme homéopathique est obtenue par dilution successive (dilution hahnemannienne) à partir de la teinture mère d'une substance active, la souche, d'origine végétale, animale,

minérale ou chimique. En pratique, la première dilution appelé 1 CH (centième hahnemanienne) est obtenue en prélevant un centième de la teinture mère que l'on dilue dans 99 centièmes de solution hydroalcoolique ; la deuxième dilution est obtenue en prélevant un centième de la première dilution que l'on dilue dans 99 centièmes de solution hydroalcoolique. Le processus se répète de manière identique jusqu'à la trentième dilution (170).

Les formes pharmaceutiques les plus courantes sont les tubes granules et les doses globules. Les granules et les globules sont des supports neutres composés de lactose et de saccharose. Ces supports neutres sont alors imprégnés par la dilution homéopathique.

D'autres formes pharmaceutiques existent : pommades, collyres, ampoules, comprimés, sirops.

4.1.2. Les controverses de l'homéopathie

L'homéopathie, bien que très utilisée et appréciée par les patients, ne fait pas l'unanimité au niveau des professionnels de santé. Son efficacité est très souvent remise en cause.

Le principe de dilution sur lequel repose l'homéopathie entraîne une présence moléculaire particulièrement faible dans les médicaments homéopathiques, voire quasiment nulle pour les hautes dilutions. L'homéopathie n'aurait pas d'effet supérieur à celui d'un placebo. Ainsi, de nombreuses études ont été menées au sujet de l'efficacité de l'homéopathie. Les résultats sont très divergents.

La plus grande étude récente défendant l'efficacité de l'homéopathie est l'EPI-3. Ce programme, réalisé de 2006 à 2010, a été initié et financé par Boiron puis coordonné par Laser. Il est limité à trois domaines de pathologies, les douleurs musculosquelettiques, les troubles anxiodépressifs et les troubles du sommeil et les infections des voies aériennes. L'étude implique plus de 800 médecins et 8000 patients. Ses résultats montrent une diminution de la consommation de médicaments allopathiques chez les patients prenant de l'homéopathie. Bien que limité notamment par le nombre de pathologies étudiées, il semblerait qu'EPI-3 montre l'intérêt de l'homéopathie. Cependant, l'étude ne prouve pas que l'homéopathie ait une efficacité supérieure à celle d'un placebo (171–173).

De plus, le National Health and Medical Research *Council* (NHRMC), organisme australien, a mené une étude sur l'efficacité de l'homéopathie. Cette étude est une synthèse de 57 revues

concernant 68 pathologies traitées par homéopathie et publiées en 1997 et 2013. Le rapport de cette synthèse publié en mars 2015 indique que le nombre de participants de ces études est souvent faible pour être représentatif, et que le niveau de preuve est souvent insuffisant puisqu'aucune de ces études ne comporte d'étude clinique contrôlée (174).

Ainsi, dans le futur, des études cliniques contrôlées vont devoir être mises en place pour montrer une efficacité de l'homéopathie supérieure à celle d'un placebo. En attendant, seul l'effet placebo de l'homéopathie a prouvé son efficacité.

4.1.3. Qu'est-ce que l'effet placebo ?

Un placebo est une substance inactive chimiquement qui est donné au patient comme s'il s'agissait d'un traitement classique mais n'ayant pas d'effet spécifique sur la pathologie autre que l'effet placebo.

L'effet placebo est un effet thérapeutique par lequel les symptômes des patients sont soulagés après administration d'un placebo parce qu'ils croient que le traitement fonctionne. Cet effet implique un mécanisme psychologique et physiologique (175).

L'effet placebo concerne toutes les pathologies mais son efficacité et son intensité sont variables en fonction de la pathologie, du patient, du protocole d'administration, de l'environnement, etc. Ainsi, certains patients ne sont pas réceptifs à l'effet placebo.

4.1.4. L'homéopathie et l'effet placebo

L'homéopathie est une thérapeutique qui repose sur un principe d'individualisation. Lors des consultations homéopathiques, le médecin homéopathe va observer son patient puis l'interroger. Il va poser un nombre important de questions sur les troubles et leur intensité, quand et comment ils se manifestent, depuis quand, etc. Il va également demander les antécédents du patient et de sa famille, le mode de vie, etc. Il va prendre du temps avec le patient. Ce type de consultation est particulièrement long par rapport aux consultations classiques. Le patient va ainsi avoir l'impression d'être mieux écouté et mieux pris en charge, ce qui va renforcer l'effet placebo.

Les souches homéopathiques données au patient sont à adapter en fonction de ces symptômes de manière précise ; ce phénomène va aussi renforcer l'effet placebo.

4.2. Les souches homéopathiques de l'anxiété et des insomnies

Il existe diverses souches pour prendre en charge les patients souffrant d'anxiété ou d'insomnie. Il sera important de bien repérer les symptômes du patient pour leur donner les souches adaptées (176).

4.2.1. Anxiété

Ignatia amara 15CH : à conseiller en cas d'estomac noué ou de sensation d'oppression thoracique qui empêche de respirer.

Gelsemium sempervirens 15CH : à prendre lorsqu'il existe un stress associé à des envies pressantes d'uriner, ou un contexte de trac d'anticipation, de peur de la « page blanche ».

Ambra grisea 9CH : à recommander chez les sujets timides qui perdent leurs moyens face aux autres.

Argentum nitricum 9CH : à prendre lors d'une augmentation du comportement pressé.

Aconitum napellus 9CH : à conseiller lors d'anxiété survenant de manière brutale et intense (attaque de panique), éventuellement associée à une peur de mourir.

Chamomilla vulgaris 15CH : à prendre en cas d'anxiété associée à une modification du comportement qui devient très coléreux et irritable.

La posologie de ces souches est de 5 granules à prendre aussi souvent que nécessaire jusqu'à la disparition des symptômes.

4.2.2. Insomnie

Coffea cruda 9CH : à prendre lors d'insomnie de l'endormissement chez le patient qui ne peut pas s'arrêter de penser.

Hyocyanus niger 15CH : à prendre lors de réveil nocturne brutal par des cauchemars.

Nux vomica 15CH : à recommander en cas de réveil vers 3 ou 4h du matin sans pouvoir se rendormir.

Aconitum Napellus 15CH : à conseiller lorsqu'un réveil se produit entre minuit et 1h avec des palpitations et un certain degré d'anxiété.

La posologie de ces souches est de 5 granules à prendre au coucher et à renouveler si nécessaire une ou plusieurs fois avant l'endormissement et lors de réveils nocturnes.

Les souches utilisées pour l'insomnie peuvent être associées à des souches utilisées dans l'anxiété notamment si les insomnies sont provoquées par de l'anxiété (176).

5. La gemmothérapie

5.1. Qu'est-ce que la gemmothérapie ?

5.1.1. Principe de la gemmothérapie

La gemmothérapie est une branche de la phytothérapie. Elle repose sur l'utilisation des tissus embryonnaires des végétaux (bourgeons, jeunes pousses, radicules) à des fins thérapeutiques. Ces tissus sont totipotents et ont la capacité de reproduire différentes parties de la plante. Ils possèderaient donc les propriétés des différents éléments de la plante, c'est-à-dire à la fois les propriétés des feuilles, des fleurs, etc. Leurs propriétés seraient donc supérieures au reste de la plante, rendant leur utilisation particulièrement intéressante (177).

5.1.2. Formes pharmaceutiques et procédés de fabrication

Les bourgeons sont ramassés puis préparés sous plusieurs formes (177) :

- le macérat glycérimé dilué 1D ;
- le macérat-mère concentré.

a) Macérat- glycérimé 1D

Pour obtenir le macérat-glycérimé 1D, il faut d'abord réaliser le macérat-mère. Les bourgeons frais sont mis à macérer au 1/20^{ème} dans un solvant glycérine/alcool pendant plusieurs semaines, puis le macérat-mère est extrait. L'extrait obtenu est alors dilué au dixième dans un mélange eau/alcool/glycérine pour obtenir le macérat-glycérimé 1D. Ce dernier est donc dilué au 1/200^{ème} (178).

Cette forme a été la première utilisée en gemmothérapie. Elle est actuellement mise de côté suite à plusieurs inconvénients présents dans ce procédé de fabrication :

- le macérat-glycériné 1D est obtenu à l'aide d'un solvant qui ne contient pas d'eau. Les principes actifs hydrophiles ne sont pas récupérés dans le bourgeon ;
- la forte dilution implique une posologie qui varie de 50 à 150 gouttes par jour. Ce nombre de gouttes rend son utilisation compliquée.

b) Macérat-mère

Le macérat-mère est obtenu par mise en macération des bourgeons frais au 1/20^{ème} dans un mélange eau/alcool/glycérine pendant plusieurs semaines puis par filtration et extraction. Le macérat-mère est alors dix fois plus concentré que le macérat-glycériné 1D (178).

Son utilisation possède plusieurs avantages :

- une facilité d'emploi : le macérat-mère étant moins dilué, la posologie varie de 5 à 15 gouttes par jour. On ingère ainsi une quantité moins importante d'alcool qu'avec le macérat-glycériné 1D ;
- le choix du solvant pour la macération permet de récupérer la totalité des principes actifs du bourgeon.

5.1.3. Voie, mode d'administration et posologie

a) Voie et mode d'administration

La seule voie d'administration en gemmothérapie est la voie orale. Les extraits se présentent sous forme de gouttes à diluer dans un demi-verre d'eau. Le contenu du demi-verre doit être retenu quelques secondes en bouche avant l'ingestion afin que les principes actifs soient absorbés par les muqueuses ou par voie perlinguale (177).

Il est conseillé d'ingérer le macérat 15 minutes avant les repas, ou en dehors des repas.

b) Posologie

Pour le macérat-glycériné 1D, la posologie usuelle chez l'adulte est de 50 à 150 gouttes réparties en une à trois prises par jour. Pour l'enfant, il est préférable de privilégier le macérat-mère pour limiter la prise d'alcool (178).

Pour le macérat-mère, la posologie chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans est de 5 gouttes pour commencer. On peut augmenter d'une goutte par jour jusqu'à obtention de l'effet désiré et dans la limite de 15 gouttes par jour. Les gouttes peuvent être réparties en 1

à 3 prises par jour. Elles sont préconisées en une prise pour les traitements préventifs et en trois prises pour les traitements curatifs (178).

Chez les enfants, la posologie du macérat-mère est la suivante :

- jusqu'à 3 ans : 1 goutte par année d'âge ;
- de 3 à 6 ans : 3-4 gouttes par jour ;
- de 7 à 10 ans : 3-6 gouttes par jour ;
- de 11 à 12 ans : 6 à 10 gouttes par jour.

5.1.4. Contre-indications

La gemmothérapie n'a pas de contre-indications particulières. Seules les plantes « œstrogène-like » (framboisier, etc.) sont contre-indiquées chez les personnes à risque ou avec antécédent de cancer hormono-dépendant.

La femme enceinte veillera à ne pas prendre de bourgeons à action hormonale tel que le séquoia.

5.2. Les méristèmes indiqués dans le sommeil et le stress

5.2.1. Le tilleul

a) Classification botanique

Nom français : Tilleul argenté (tilleul de Hongrie)

Nom latin : *Tilia tomentosa*

Famille : Tiliacée

Drogues végétales : Bourgeons frais (95)

b) Compositions chimiques du bourgeon

La composition des bourgeons est assez mal connue, peu d'études ayant été développées dans ce domaine.

Il semblerait que les bourgeons aient une forte teneur en dérivés terpéniques, composés responsables de l'effet sédatif et antispasmodique et en flavonoïdes. Ils contiendraient aussi du farnésol, des acides aminés, des éléments méristématiques et de nombreux oligoéléments dont du chrome, du fer, du magnésium, du nickel, du silicium, du zinc et du manganèse, etc. (175, 177).

c) Propriétés et indications

Le bourgeon de tilleul est indiqué dans la prise en charge de l'anxiété et de l'insomnie. Il semble avoir des propriétés sédatives et anxiolytiques par action sur le système gabaergique comme le montre une étude du Département des Sciences et Technologies du Médicament de l'Université de Turin (180).

Le bourgeon de tilleul serait aussi indiqué dans la prise en charge de certaines formes d'athérosclérose, d'inflammations superficielles chroniques, ainsi que dans le traitement de la goutte. Cependant, il y a peu d'études pouvant valider ces indications (177).

d) Posologie

Pour le macérat-mère, la posologie est la suivante :

- en cas d'anxiété : 5 à 15 gouttes réparties en 3 prises dans la journée ;
- en cas d'insomnie : 5 à 7 gouttes à prendre 30 minutes avant le coucher, et éventuellement 5 à 7 gouttes au diner ;

Pour le macérat-glycériné 1D, la posologie est la suivante :

- en cas d'anxiété : 50 à 150 gouttes réparties en 3 prises dans la journée ;
- en cas d'insomnie : 50 à 70 gouttes à prendre 30 minutes avant le coucher, et éventuellement 50 à 70 gouttes au diner.

e) Précautions d'emploi, contre-indications, effets indésirables

Le bourgeon de tilleul n'a pas de contre-indications et de précautions d'emploi particulières ; il peut être utilisé chez la femme enceinte et allaitante et chez l'enfant (177).

Il ne présente pas non plus d'effets indésirables notables.

5.2.2. Le figuier

a) Classification botanique

Nom français : Figuier

Nom latin : *Ficus carica*

Famille : Moracée

Drogues végétales : Bourgeons frais et radicules (95)

b) Compositions chimiques du bourgeon

La composition des bourgeons est là aussi assez mal connue par manque d'études.

Il semblerait que les bourgeons contiennent des éléments méristématiques, des biostimulines, des composés phénolés, des polysaccharides et des oligoéléments dont le magnésium, manganèse, zinc, etc. (177).

c) Propriétés et indications

Il existe peu d'études sur les propriétés du bourgeon de figuier.

Les bourgeons de figuier auraient un tropisme pour la muqueuse digestive et agiraient sur les dysfonctionnements de motilité et les sécrétions gastriques. Ils seraient donc indiqués dans la prise en charge des dysphagies, des gastrites, des ballonnements, des ulcères gastro-duodénaux, etc. (181).

Ils seraient aussi indiqués dans la prise en charge de l'anxiété et de l'insomnie associées à des manifestations psychosomatiques de l'appareil digestif (177).

d) Posologie

Pour le macérat-mère, la posologie est la suivante :

- en cas d'anxiété : 5 à 15 gouttes réparties en 3 prises dans la journée ;
- en cas d'insomnie : 5 à 7 gouttes à prendre 30 minutes avant le coucher, et éventuellement 5 à 7 gouttes au diner.

Pour le macérat-glycériné 1D, la posologie est la suivante :

- en cas d'anxiété : 50 à 150 gouttes réparties en 3 prises dans la journée ;
- en cas d'insomnie : 50 à 70 gouttes à prendre 30 minutes avant le coucher, et éventuellement 50 à 70 gouttes au diner.

e) Précautions d'emploi, contre-indications, effets indésirables

Le bourgeon de figuier n'a pas de contre-indications et de précautions d'emploi ; il est possible de l'utiliser chez la femme enceinte et allaitante et chez l'enfant (177).

Il ne présente pas non plus d'effets indésirables connus.

6. Autre alternative : le magnésium

6.1. Généralités

6.1.1. Présentation

Le magnésium est un sel minéral primordial pour le fonctionnement de l'organisme. Il est le sel minéral le plus abondant dans notre organisme après le calcium, le phosphore, le potassium et le sodium. Il représente 20 à 30 grammes de l'organisme et est réparti à 50 à 60% dans les os, 20% dans les muscles et 20 à 30% dans le système nerveux, le foie et le cœur (180, 181).

Le magnésium est impliqué dans plus de 300 réactions enzymatiques intervenant dans le métabolisme des glucides, des protéines et des acides nucléiques. Il joue un rôle dans de nombreuses fonctions de l'organisme. Il intervient dans la production de l'énergie des cellules notamment en formant un complexe avec l'ATP (adénosine tri phosphaté) et en agissant sur la perméabilité de la mitochondrie.

Il est un élément indispensable à la formation des os et des dents.

Il modifie les flux d'ions calcium, sodium et potassium au niveau des cellules musculaires et neuronales et réduit ainsi l'activité électrique des neurones permettant une relaxation musculaire. Il peut s'avérer utile dans le traitement du stress et des troubles du sommeil.

6.1.2. Source de magnésium

La principale source de magnésium est l'alimentation. Les aliments riches en magnésium sont les céréales entières, les oléagineux, le chocolat, le café, les légumineuses et les légumes verts. Il n'existe aucune mesure biologique suffisamment fiable pour valider le statut en magnésium et définir le besoin nutritionnel. L'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail (ANSES) a choisi d'établir des recommandations sous forme d'un apport satisfaisant. Cet apport est de 420mg par jour pour les hommes et 360mg pour les femmes (182).

6.1.3. Devenir du magnésium dans l'organisme

Le devenir du magnésium dans l'organisme est résumé sur la figure 21 ci-après

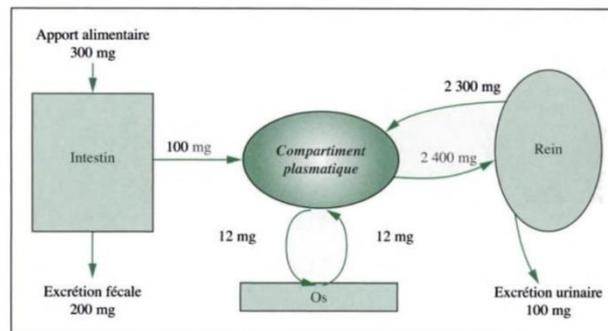


Figure 21 : Représentation schématique du devenir du magnésium dans l'organisme (184)

a) Absorption

L'absorption du magnésium a lieu dans l'intestin. Elle débute une heure après l'ingestion d'un repas et peut perdurer jusqu'à 8h après la prise du repas. Cette absorption est dépendante de la concentration. Lorsque la concentration dans l'intestin est faible, le magnésium utilise un système de transport actif pour être absorbé lui permettant un pourcentage d'absorption plus important. En revanche, quand la concentration intestinale augmente, c'est une diffusion passive qui permet au magnésium d'être absorbé. Le pourcentage de magnésium absorbé est plus faible.

Ainsi pour 300mg de magnésium apporté par l'alimentation, seulement 100mg sont absorbés ; les 200mg restant seront directement éliminés dans les selles (figure 24) (182, 183).

b) Elimination

La voie urinaire est la principale voie d'élimination du magnésium. En moyenne, les reins filtrent 2400mg de magnésium et en réabsorbent 2300mg. Seulement 3 à 5% du magnésium filtré est éliminé (figure 24) (184).

Le rein a un rôle important dans l'homéostasie du magnésium. En effet, en cas de carence en magnésium, la réabsorption est augmentée. En revanche, en cas d'excès, la réabsorption est moins importante et la magnésurie est augmentée.

6.2. Supplémentation en magnésium

D'après l'étude SU.VI.MAX (SUplémentation en Vitamines et Minéraux Anti-oXydants), 75% de la population française n'aurait pas des apports en magnésium suffisants et nécessiterait donc une supplémentation (186).

6.2.1. Déficit en magnésium

La magnésémie n'est pas un bon reflet du statut en magnésium. Le magnésium érythrocytaire est un meilleur marqueur du déficit en magnésium. Certains symptômes peuvent aussi orienter vers ce déficit.

Les signes neuromusculaires sont les plus fréquents lors d'un déficit ; des crampes, des myoclonies, ou des blépharospasmes sont particulièrement caractéristiques (185, 186).

D'autres signes peuvent être associés :

- la fatigue, les vertiges, la dépression, le stress, la spasmophilie ;
- le signe de CHVOSTEK : contracture de la lèvre supérieure ;
- les nausées et les vomissements.

Si ces signes sont présents, une supplémentation en magnésium peut alors être nécessaire.

6.2.2. Indication et efficacité du magnésium

Depuis 2012, l'EFSA (European Food Safety Authority) et la Commission Européenne ont reconnu le magnésium comme pouvant contribuer au fonctionnement normal du système nerveux et psychique ainsi qu'à la réduction de la fatigue.

Pour prétendre à ces bienfaits, les compléments alimentaires doivent contenir au moins 56mg de magnésium pour 100g, 100mL ou par emballage si le produit ne contient qu'une portion (189).

D'après les études menées, une supplémentation en magnésium semble jouer un rôle dans la réduction du stress et dans l'amélioration de la qualité du sommeil (188, 189).

6.2.3. Supplémentation : quelles formes choisir ?

a) Les différentes formes

Dans les compléments alimentaires, le magnésium est présent sous forme de sel de magnésium, c'est-à-dire une association de magnésium à un autre élément minéral ou organique. Il existe deux formes de sels de magnésium, les sels inorganiques et les sels organiques (192–194).

Les sels inorganiques sont le chlorure, le sulfate, l'oxyde, l'hydroxyde de magnésium ou le magnésium marin. Ces sels ont une biodisponibilité faible et peuvent avoir un effet laxatif.

Pour limiter cet effet, les sels inorganiques doivent être pris en faible quantité à répartir

plusieurs fois dans la journée. Il convient de ne pas dépasser 350mg de magnésium par jour (183).

Les sels organiques sont le lactate, l'aspartate, le glycérophosphate ou le citrate de magnésium. Ils ont une biodisponibilité élevée et ont peu ou pas d'effet laxatif.

Il existe une dernière forme sous laquelle on peut trouver le magnésium, il s'agit d'une forme chélaté de magnésium comme le glycinate ou bisglycinate de magnésium. Ces formes chélatées sont bien tolérées et ont une biodisponibilité très élevée.

b) Le magnésium en association

Dans certains compléments alimentaires, le magnésium peut être associé à des éléments lui permettant d'augmenter son efficacité, comme par exemple la vitamine B6 ou la taurine.

La vitamine B6

La vitamine B6 comprend 6 composés dont le plus courant est la pyridoxine. Elle est apportée dans l'organisme par l'alimentation. On la retrouve dans les céréales, le veau, le porc, etc. L'apport suffisant établi par l'ANSES est de 1,8mg par jour pour les hommes et le 1,5mg pour les femmes (182). Cette vitamine est un cofacteur de nombreuses réactions enzymatiques et joue un rôle dans le bon déroulement de diverses fonctions de l'organisme comme la régulation de l'activité hormonale (195).

La vitamine B6 peut aussi se fixer au magnésium dans le tube digestif dans le but d'augmenter son absorption. Cependant, d'après les études menées, une dose de vitamine B6 inférieure à un gramme n'a aucun effet sur l'absorption du magnésium. Il faut une quantité considérable de vitamine B6 pour augmenter la biodisponibilité du magnésium (196).

Or son utilisation nécessite des précautions d'emploi. La vitamine B6 peut être responsable de neuropathies périphériques graves et partiellement réversibles. Des troubles de la marche, des pertes de sensibilité des mains et des pieds ou des troubles de coordination des mouvements peuvent par exemple être observés. L'apparition de ces effets dépend de la dose, de la durée d'exposition et du terrain du patient (195, 196). La survenue est très variable d'un individu à l'autre. De ce fait, l'EFSA a établi une limite de 25mg par jour chez l'adulte (197, 198).

Ainsi, la vitamine B6 présente dans les compléments alimentaires n'a aucun effet sur la biodisponibilité du magnésium puisqu'elle ne peut pas être présente en quantité suffisante (183).

Lors de la délivrance de compléments alimentaires contenant de la vitamine B6, il est nécessaire d'informer le patient sur les risques en cas de prise de fort dosage sur du long terme.

La taurine

La taurine est un acide aminé non essentiel. Elle peut être fabriquée dans l'organisme à partir de la méthionine ou de la cystéine, ou apportée par l'alimentation. Il n'existe pas d'apport journalier recommandé pour la taurine. Sa consommation journalière est estimée à 123mg par jour (201).

La taurine est impliquée dans de nombreuses fonctions de l'organisme, notamment les fonctions cardiaques et musculaires. Elle est aussi indispensable dans le processus de digestion, elle permet l'absorption des lipides par l'intestin.

La taurine a un rôle dans l'homéostasie du magnésium ; elle facilite son absorption et lui permet de rester dans la cellule. Elle peut donc être utilisée en association à une supplémentation en magnésium pour augmenter son efficacité (200, 201).

De plus, l'administration de taurine semble aussi avoir un rôle dans la diminution de l'anxiété rendant l'association magnésium-taurine particulièrement intéressante (204, 205).

Cependant, de nombreuses idées reçues existent et freinent l'usage de la taurine en association au magnésium. Il est donc important de préciser que la taurine ne présente pas d'effets indésirables et de précautions d'emploi particulières dans les compléments alimentaires où elle est présente en faible quantité.

En revanche, une consommation excessive de taurine dans les boissons énergisantes peut avoir des conséquences sur la santé, en particulier au niveau cardiovasculaire puisqu'elle potentialise l'effet de la caféine. La taurine n'a en aucun cas un effet stimulant ou anti-fatigue (206).

c) Les critères pour bien choisir son magnésium

Le choix du sel de magnésium nécessite de prendre en compte plusieurs critères.

Le premier critère à prendre en compte est l'effet plus ou moins laxatif du sel de magnésium. Cet effet laxatif est fréquent pour les sels inorganiques. Ils peuvent générer un inconfort intestinal et des diarrhées à l'origine d'une mauvaise absorption du magnésium. Pour éviter cet effet, il faut privilégier la prise de sels de magnésium organiques ou répartir en plusieurs prises de faible quantité dans la journée. Les prises multiples dans la journée peuvent être un frein pour certains patients ou la source d'une mauvaise compliance. Le choix du produit sera donc à discuter avec lui.

Le second critère est la biodisponibilité. En effet, si la carence semble importante et nécessite un apport rapide et important de magnésium, il est judicieux de privilégier un sel organique qui aura une biodisponibilité élevée.

Le troisième critère est la présence de nutriments associés. L'association du magnésium à de la vitamine B6 semble présenter peu d'intérêt contrairement à l'association avec la taurine qui semble particulièrement bénéfique.

D'autres critères de choix peuvent être importants chez certains patients comme la présence d'excipients à effet notoire tel que le saccharose.

d) Exemples de compléments alimentaires présents sur le marché

Mag 2® : solution buvable (arôme orange) ; boîte de 30 ampoules de 10 ml



Figure 22 : MAG 2® ampoules (207)

Le Mag 2® contient un sel organique, le pidolate de magnésium à concentration de 122mg de magnésium élément par ampoule. Ce complément alimentaire respecte la dose minimum nécessaire pour prétendre à ses allégations.

La biodisponibilité doit être bonne et le risque d'effet laxatif assez faible puisque le magnésium est présent sous forme de sels organiques.

ThalaMAG EQUILIBRE® : magnésium marin ; boîte de 30 gélules



Figure 23 : Thalamag EQUILIBRE® (208)

La ThalaMAG® contient 300mg de magnésium élément pour 2 gélules ; cette quantité est suffisante pour prétendre à des allégations de santé.

Le sel de magnésium contenu dans ce produit est l'hydroxyde de magnésium d'origine marine. Comme tout sel de magnésium inorganique, il devrait donc avoir une biodisponibilité assez faible et des risques d'effet laxatif à prendre en compte.

MAGNEVIE B6® : comprimé ; boîte de 60



Figure 24 : MAGNEVIE B6® (209)

Un comprimé de magnéVieB6® contient 100mg de magnésium élément et 10mg de vitamine B6. Comme vu précédemment, la vitamine B6 présente peu d'intérêt à ce dosage-là.

Le sel de magnésium présent est le citrate de magnésium, un sel organique ayant une très forte biodisponibilité et peu d'effet laxatif.

Formag[®] ; comprimé ; boîte de 90

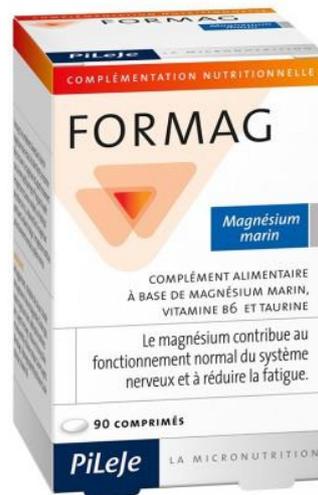


Figure 25 : Formag[®] (210)

Un comprimé de Formag[®] contient :

- 150mg de magnésium élément ;
- 1mg de vitamine B6 ;
- 90mg de taurine.

Le magnésium présent dans le Formag[®] est de l'hydroxyde de magnésium d'origine marine sous forme amino-complexée, c'est-à-dire que ce sel est associé à un hydrolysate de protéines de riz rouge. On appelle cette forme le Hypro-ri[®] mag. Elle permet d'améliorer l'absorption du magnésium (211).

Comme pour le MagnéVieB6[®], la vitamine B6 ne présente aucun intérêt ici. La taurine est une association intéressante augmentant l'absorption du magnésium.

Ce produit semble présenter une biodisponibilité satisfaisante. Le risque d'effet laxatif est à prendre en compte.

L'hétérogénéité des produits à base de magnésium présent sur le marché est importante. Il est donc nécessaire de tenir compte de la forme du magnésium dans un produit afin de conseiller un produit adapté au profil du patient.

6.2.4. Interactions et contre-indications du magnésium

Comme vu précédemment, le magnésium est exclusivement éliminé par voie urinaire. Son utilisation sera donc contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale sévère. Une adaptation de

posologie et des précautions d'emploi seront à appliquer pour les personnes souffrant d'insuffisance rénale légère à modérée afin d'éviter un surdosage.

Le magnésium diminue l'absorption de certains médicaments en les chélatant. C'est le cas des cyclines, des quinolones et des biphosphonates. Ces médicaments seront à prendre au minimum à deux heures d'intervalle de la prise de magnésium (212).

6.3. Le cercle vicieux du magnésium

Lorsque l'organisme est soumis à un stress, il y a une sécrétion rapide d'adrénaline pour y répondre (cf partie I : Le sommeil et l'anxiété). Cette adrénaline va envoyer des messages dans tout l'organisme afin de préparer l'organisme à se défendre. Elle va notamment stimuler la contraction musculaire.

Lors de la contraction musculaire, lorsqu'un potentiel d'action arrive à une jonction neuromusculaire, il provoque le relâchement d'acétylcholine. Celle-ci se fixe sur les récepteurs nicotiques de la plaque motrice de la fibre musculaire provoquant l'ouverture des récepteurs-canaux nicotiques et l'entrée d'ions sodium dans le muscle. Cette entrée de sodium est associée à une fuite de magnésium de la cellule qui va être éliminé par la voie rénale (213).

Lors d'un stress important, une fuite urinaire excessive du magnésium provoquée par une contraction musculaire importante est alors observée.

Or, un déficit en magnésium est à l'origine du stress. En effet, le magnésium est nécessaire dans de nombreuses réactions de l'organisme permettant de lui fournir de l'énergie. En cas de déficit, l'énergie produite n'est pas suffisante. L'organisme ne sera pas aussi efficace pour répondre au stress.

C'est le cercle vicieux du magnésium. Plus un individu est stressé, plus il perd du magnésium ; plus il perd du magnésium, plus le stress augmente. L'organisme devient encore plus vulnérable au stress (184).

Le magnésium est donc un élément indispensable dans la prise en charge du stress et de l'anxiété.

Les différentes alternatives évoquées dans cette partie III pourront être associées entre elles afin d'améliorer la prise en charge du patient. Ces associations devront prendre en compte les précautions d'emploi et le profil de patient pour être adapté.

Conclusion

Les benzodiazépines anxiolytiques et hypnotiques et leurs apparentés sont efficaces sur une durée limitée dans le temps. La balance bénéfico-risque devient rapidement défavorable lors d'un usage prolongé. Malgré cela, la prescription de ces médicaments reste particulièrement importante.

Lors de leur délivrance, le pharmacien doit informer des risques liés à la consommation au long cours de ces traitements. Il a aussi pour mission de rappeler au patient les règles hygiéno-diététiques favorisant le sommeil et diminuant l'anxiété. De plus, toute délivrance devrait aussi être accompagnée d'un dialogue avec le patient sur les raisons de la mise en place de ce traitement et sur les alternatives possibles ; est-ce qu'il en connaît, est-ce qu'il en a déjà essayé?

Bien souvent, à l'officine, le pharmacien est le premier interlocuteur des patients souffrant de troubles du sommeil et d'anxiété. Il peut intervenir avant la première consultation chez le médecin. Il est donc important que le pharmacien informe le patient sur les alternatives existantes. Un patient bien pris en charge au comptoir peut éviter une prescription future de benzodiazépines.

Des entretiens pharmaceutiques pourraient être proposés aux patients souffrant d'insomnie et d'anxiété afin de les aider à trouver les meilleures solutions pour prendre en charge leur trouble. Ces entretiens pourraient aussi bien concerner les patients avec un traitement de benzodiazépines que les patients venant pour une demande spontanée au comptoir. Il favoriserait le dialogue avec ces patients et améliorerait leur suivi. Un calendrier du sommeil pourrait par exemple être remis au patient lors de ces entretiens.

Lors de la journée annuelle du sommeil, une campagne pourrait être mise en place dans les officines. Des affiches et des prospectus abordant les différentes alternatives et rappelant que leur pharmacien peut les aider et les conseiller pourraient être mis à disposition des patients. Cette campagne permettrait d'ouvrir la discussion avec les patients.

Le pharmacien est donc un acteur important dans la diminution de la consommation de ces benzodiazépines hypnotiques et anxiolytiques et de leurs apparentés.

Bibliographie

1. Belon J-P. L'anxiété et les troubles anxieux. *Actual Pharm.* 2019;58(590):18-22.
2. Michael B. DSM-5: diagnostic différentiels. 3ème édition. Elsevier Masson; 2016. 314 p.
3. Moisan MP, Le Moal M. Le stress dans tous ses états. *Med Sci.* 2012;28(6-7):612-7.
4. Moran TP. Anxiety and working memory capacity: A meta-analysis and narrative review. *Psychol Bull.* 2016;142(8):831-64.
5. Tully PJ, Harrison NJ, Cheung P, Cosh S. Anxiety and Cardiovascular Disease Risk: a Review. *Curr Cardiol Rep.* 2016;18(12):120.
6. Institut National du Cancer. Les différentes parties - Le cerveau [Internet]. e-cancer. [consulté le 21 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Les-cancers/Tumeurs-du-cerveau/Le-cerveau/Les-differentes-parties>
7. Galinowski A, Lôo H. Biologie du stress. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr.* 2003;161(10):797-803.
8. Möhler H. The GABA system in anxiety and depression and its therapeutic potential. *Neuropharmacology.* 2012;62(1):42-53.
9. Iceta S. Potentialisation à long terme et récepteurs au glutamate. Au potentiel... | Download Scientific Diagram [Internet]. [consulté le 22 févr 2020]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Potentialisation-a-long-terme-et-recepteurs-au-glutamate-Au-potentiel-de-repos-du_fig8_286580042
10. Meunier J. Neurotransmetteurs: bases neurobiologiques et pharmacologiques. Masson. Vol. 1. 1992. 261 p.
11. Olivier JDA, Olivier B. Translational Studies in the Complex Role of Neurotransmitter Systems in Anxiety and Anxiety Disorders. *Adv Exp Med Biol.* 2020;1191:121-40.
12. Ehrlich I, Humeau Y, Grenier F, Ciochi S, Herry C, Lüthi A. Amygdala Inhibitory Circuits and the Control of Fear Memory. *Neuron.* 2009;62(6):757-71.
13. Reuveni I, Nugent AC, Gill J, Vythilingam M, Carlson PJ, Lerner A, et al. Altered cerebral benzodiazepine receptor binding in post-traumatic stress disorder. *Transl Psychiatry.* 2018;8(1):206.
14. Kalueff AV, Nutt DJ. Role of GABA in anxiety and depression. *Depress Anxiety.* 2007;24(7):495-517.
15. Spreux O. Sérotonine: aspects biologiques et cliniques. Médecine science publication. 2012. 516 p.
16. Vertes RP, Fortin WJ, Crane AM. Projections of the median raphe nucleus in the rat. *J Comp Neurol.* 1999;407(4):555-82.
17. Zangrossi H, Graeff FG. Serotonin in anxiety and panic: contributions of the elevated T-maze. *Neurosci Biobehav Rev.* 2014;46 Pt 3:397-406.

18. Abela AR, Browne CJ, Sargin D, Prevot TD, Ji XD, Li Z, et al. Median raphe serotonin neurons promote anxiety-like behavior via inputs to the dorsal hippocampus. *Neuropharmacology*. 2020;107985.
19. Andrade TG, Zangrossi H, Graeff FG. The median raphe nucleus in anxiety revisited. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. 2013;27(12):1107-15.
20. Stamatis CA, Engelmann JB, Ziegler C, Domschke K, Hasler G, Timpano KR. A neuroeconomic investigation of 5-HTT/5-HT1A gene variation, social anxiety, and risk-taking behavior. *Anxiety Stress Coping*. 2020;1-17.
21. Luppi Pi-H. Sommeil: faire la lumière sur notre activité nocturne [Internet]. INSERM. 2017 [consulté le 8 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/sommeil>
22. Ibarra-Coronado EG, Pantaleón-Martínez AM, Velazquez-Moctezuma J, Prospéro-García O, Méndez-Díaz M, Pérez-Tapia M, et al. The Bidirectional Relationship between Sleep and Immunity against Infections. *J Immunol Res*. 2015;2015:678164.
23. Rasch B, Born J. About sleep's role in memory. *Physiol Rev*. 2013;93(2):681-766.
24. Léger D, Vaux S, Guignard R, Richard J baptiste. Le temps de sommeil en France. *Bull Épidémiologique Hebd*. 2019;8-9:145-74.
25. Centre du sommeil cenas. Les différentes phases de sommeil [Internet]. Cenas. 2014 [consulté le 1 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.cenas.ch/le-sommeil/comprendre-le-sommeil/phases-du-sommeil/>
26. Dauvilliers Y. Les troubles du sommeil. 3ème édition. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2019. 2-67 p.
27. Achermann P, Borbély AA, Kryger MH, Roth T, Dement WC. Sleep homeostasis and models of sleep regulation [Internet]. INSERM. 2017 [consulté le 1 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/insomnie>
28. Vyazovskiy VV, Faraguna U. Sleep and synaptic homeostasis. *Curr Top Behav Neurosci*. 2015;25:91-121.
29. Huang Z-L, Zhang Z, Qu W-M. Roles of adenosine and its receptors in sleep-wake regulation. *Int Rev Neurobiol*. 2014;119:349-71.
30. Gronfier C. Le rôle et les effets physiologiques de la lumière : sommeil et horloge biologique dans le travail de nuit et posté. *Arch Mal Prof Environ*. 2009;70(3):253-61.
31. Reppert SM, Weaver DR. Coordination of circadian timing in mammals. *Nature*. 2002;418(6901):935-41.
32. Brainard GC, Hanifin JP, Greeson JM, Byrne B, Glickman G, Gerner E, et al. Action spectrum for melatonin regulation in humans: evidence for a novel circadian photoreceptor. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2001;21(16):6405-12.
33. Hirota T, Fukada Y. Resetting mechanism of central and peripheral circadian clocks in mammals. *Zoolog Sci*. 2004;21(4):359-68.
34. Claustrat B, Brun J, Chazot G. Mélatonine, rythme veille-sommeil et sommeil. *Médecine Sommeil*. 2005;1(4):11-9.

35. Adrien J. Insomnie: un trouble neurobiologique et psychologique. INSERM. 2017.
36. Gourier Fréry C, Fuhrman C. Les troubles du sommeil: synthèse des études menées par l'Institut de veille sanitaire. *Inst Veille Sanit.* 2012;3 pages.
37. SFTG. Prise en charge du patient adulte se plaignant d'insomnie en médecine générale [Internet]. HAS. 2007 [consulté le 1 mars 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_522637/fr/prise-en-charge-du-patient-adulte-se-plaignant-d-insomnie-en-medecine-generale
38. Preston BT, Capellini I, McNamara P, Barton RA, Nunn CL. Parasite resistance and the adaptive significance of sleep. *BMC Evol Biol.* 2009;9:7.
39. Larcher S, Benhamou P-Y, Pépin J-L, Borel A-L. Sleep habits and diabetes. *Diabetes Metab.* 2015;41(4):263-71.
40. Ogilvie RP, Patel SR. The Epidemiology of Sleep and Diabetes. *Curr Diab Rep.* 2018;18(10):82.
41. Lin C-L, Chien W-C, Chung C-H, Wu F-L. Risk of type 2 diabetes in patients with insomnia: A population-based historical cohort study. *Diabetes Metab Res Rev.* 2018;34(1).
42. Covassin N, Singh P. Sleep Duration and Cardiovascular Disease Risk: Epidemiologic and Experimental Evidence. *Sleep Med Clin.* 2016;11(1):81-9.
43. Fang J, Wheaton AG, Keenan NL, Greenlund KJ, Perry GS, Croft JB. Association of sleep duration and hypertension among US adults varies by age and sex. *Am J Hypertens.* 2012;25(3):335-41.
44. Gangwisch JE, Heymsfield SB, Boden-Albala B, Buijs RM, Kreier F, Pickering TG, et al. Short sleep duration as a risk factor for hypertension: analyses of the first National Health and Nutrition Examination Survey. *Hypertens Dallas Tex 1979.* 2006;47(5):833-9.
45. Cappuccio FP, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. Sleep duration and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Sleep.* 2010;33(5):585-92.
46. Nixon JP, Mavanji V, Butterick TA, Billington CJ, Kotz CM, Teske JA. Sleep disorders, obesity, and aging: the role of orexin. *Ageing Res Rev.* 2015;20:63-73.
47. Ogilvie RP, Patel SR. The Epidemiology of Sleep and Obesity. *Sleep Health.* 2017;3(5):383-8.
48. Fatima Y, Doi S a. R, Mamun AA. Sleep quality and obesity in young subjects: a meta-analysis. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes.* 2016;17(11):1154-66.
49. Lim J, Dinges DF. Sleep deprivation and vigilant attention. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1129:305-22.
50. Killgore WDS. Effects of sleep deprivation on cognition. *Prog Brain Res.* 2010;185:105-29.
51. Feld GB, Born J. Sculpting memory during sleep: concurrent consolidation and forgetting. *Curr Opin Neurobiol.* 2017;44:20-7.
52. collège National de Pharmacologie médicale. Benzodiazépines [Internet]. pharmacomedicale. 2018 [consulté le 23 avr 2020]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/benzodiazepines>

53. Kirkiacharian S. Guide de chimie médicinale et médicaments. Éd. Tec & doc Éd. médicales internationales. 2010. 868 p.
54. Association française des enseignants de chimie thérapeutique. Médicaments actifs sur le système nerveux central. Médicales Internationales Lavoisier. 2011. 903 p.
55. Cloos J-M. Hypnotic and anxiolytic benzodiazepines: Mortality and addiction risks. Results from a study in the Grand-Duchy of Luxembourg [PhD]. [Liège]: Université de Liège; 2016.
56. Monti J, pandi-Perumal SR, Möhler H. GABA and sleep: Molecular, Functionnal and Clinical Aspects. Springer. Berlin; 2010. 486 p.
57. Gao B, Fritschy JM, Benke D, Mohler H. Neuron-specific expression of GABAA-receptor subtypes: differential association of the alpha 1- and alpha 3-subunits with serotonergic and GABAergic neurons. *Neuroscience*. 1993;54(4):881-92.
58. Jacob TC, Moss SJ, Jurd R. GABA(A) receptor trafficking and its role in the dynamic modulation of neuronal inhibition. *Nat Rev Neurosci*. 2008;9(5):331-43.
59. Möhler H. Molecular regulation of cognitive functions and developmental plasticity: impact of GABAA receptors. *J Neurochem*. 2007;102(1):1-12.
60. Hettler D, OMédit. Arrêts des médicaments benzodiazépines et apparentés chez le sujet agé [Internet]. 2011 [consulté le 6 févr 2020]. Disponible sur: <https://slideplayer.fr/slide/1321639/>
61. Bianchi V, El Anbassi S. Médicaments. DeBoeck supérieur. Paris; 2012. 195 p. (Prépa pharma).
62. Vidal. VALIUM ROCHE 10 mg/2 ml sol inj - Pharmacocinétique [Internet]. Vidal. 2019 [consulté le 21 juill 2019]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/Medicament/valium_roche-17219-pharmacocinetique.htm
63. Vidal. TEMESTA 1 mg cp séc - Pharmacocinétique [Internet]. Vidal. [consulté le 21 juill 2019]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/Medicament/temesta-16072-pharmacocinetique.htm>
64. Chassany O, Molimard M. Hypnotiques : Benzodiazépines et apparentés [Internet]. [consulté le 16 juill 2019]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/hypnotiques-benzodiazepines-et-apparentes>
65. Revet A, Yroni A, Montastruc F. Règles de bon usage des benzodiazépines. *Presse Médicale*. 2018;47(10):872-7.
66. ANSM. Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines - Point d'Information [Internet]. 2017 [consulté le 6 févr 2019]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Etat-des-lieux-de-la-consommation-des-benzodiazepines-Point-d-Information>
67. Cloos J-M, Stein R, Rauchs P, Koch P, Chouinard G. Addictions aux benzodiazépines: prévalence, diagnostic et traitement. *Corps Médicale*. 2012;(12):15.
68. Soyka M. Treatment of benzodiazepine dependence. *N Engl J Med*. 2017;376.
69. ANSM. Mise en garde benzodiazépine [Internet]. ANSM ; 2012 [consulté le 8 févr 2020]. Disponible sur:

<https://www.ansm.sante.fr/content/download/45238/586722/version/1/file/lp-121221-Mise-en-garde-Benzodiazepine.pdf>

70. Benzodiazépines ou apparentés. Guides des interactions médicamenteuses. Rev Prescrire. 2018;(456):22p.
71. HAS. Quelle place pour les benzodiazépines dans l'anxiété ? [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2018 [consulté le 8 févr 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2863043/fr/quelle-place-pour-les-benzodiazepines-dans-l-anxiete
72. Tournier M, Pariente A, Bégaud B, Bénard-Larivière A. Usages et mésusages de benzodiazépines hors France. Presse Médicale. 2018 ;47(10):882-5.
73. Bénard-Larivière A, Pariente A. Usages et mésusages des benzodiazépines en population en France. Presse Médicale. 2018;47(10):878-81.
74. Verger P, Cortaredona S, Jacqmin-Gadda H, Tournier M, Verdoux H. Eight-Year Follow-up of Hypnotic Delivery by Adults Aged 50 and Older from an Insurance Database. Sleep. 2017 ;40(11).
75. Bénard-Larivière A, Noize P, Pambrun E, Bazin F, Verdoux H, Tournier M, et al. Comorbidities and concurrent medications increasing the risk of adverse drug reactions: prevalence in French benzodiazepine users. Eur J Clin Pharmacol. 2016;72(7):869-76.
76. Panes A, Fourrier-Réglat A, Verdoux H, Tournier M. Usages et mésusages des benzodiazépines chez les patients souffrant de troubles psychiatriques. Presse Médicale. 2018;47(10):886-91.
77. Tiihonen J. Pharmacology with antipsychotics, antidepressant or benzodiazepines and mortality in schizophrenia. Arch Gen Psychiatry. 2012;
78. Dold M, Tardy M, Khorsand V, Gillies D. Benzodiazepines for schizophrenia. Cochrane Database Syst RevDol. 2012;
79. Risques liés aux médicaments et à la conduite d'un véhicule [Internet]. Ameli. 2020 [consulté le 16 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/medicaments/comprendre-risques-medicaments-conduite-vehicule/comprendre-risques-lies-medicaments-conduite-vehicule>
80. 3400936103023 - ZOLPIDEM BIOGARAN [Internet]. Meddispar. 2017 [consulté le 8 févr 2020]. Disponible sur: [http://www.meddispar.fr/Medicaments/ZOLPIDEM-BIOGARAN-10-B-14/\(type\)/letter/\(value\)/Z/\(cip\)/3400936103023](http://www.meddispar.fr/Medicaments/ZOLPIDEM-BIOGARAN-10-B-14/(type)/letter/(value)/Z/(cip)/3400936103023)
81. ANSM. Séance N°8: commission des stupéfiants et psychotropes [Internet]. 2017 [consulté le 8 févr 2020]. Disponible sur: https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/0aea9a1fc83bb9f2f6933be13028264f.pdf
82. VIDAL. Insomnies : MOGADON (nitrazépam) ne sera plus remboursable au 1er mars 2018 [Internet]. VIDAL. 2018 [consulté le 8 févr 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/22526/insomnies_mogadon_nitrazepam_ne_sera_plus_remboursable_au_1er_mars_2018/
83. Beylot G. Anxiété et troubles du sommeil. Actual Pharm. 2008;47(470):43-7.

84. Pot GK. Sleep and dietary habits in the urban environment: the role of chrono-nutrition. *Proc Nutr Soc.* 2018;77(3):189-98.
85. Clark I, Landolt HP. Coffee, caffeine, and sleep: A systematic review of epidemiological studies and randomized controlled trials. *Sleep Med Rev.* 2017;31:70-8.
86. Bañuelos S, Best J, Huguet G, Prieto-Langarica A, Pyzza PB, Wilson S. Modeling the long term effects of thermoregulation on human sleep. *J Theor Biol.* 2020;493:110208.
87. Neil A, Bourdeau Danielle. Les troubles anxieux Guide d'information. Centre de toxicomanie et de santé mentale; 2016.
88. ANSM. La liste des plantes médicinales de la pharmacopée française Xème édition [Internet]. 2012 [consulté le 31 juill 2019]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/bdb7871a877feefa68265c7257badd16.pdf
89. Jean D. Les formes galéniques végétales: DIU phytothérapie. Présentation power point présenté à: DIU phytothérapie; 2019 ; Faculté de pharmacie de clermont ferrand.
90. Lorain E. Grand Manuel de Phytothérapie. Malakoff: Dunod; 2019. 1290p p.
91. Vidal. Utiliser les plantes en toute sécurité - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. [consulté le 31 juill 2019]. Disponible sur: <https://eukekasante.vidal.fr/parapharmacie/bon-usage-phytotherapie-plantes/plantes-securite.html>
92. ANSM. Médicaments à base de plantes - Quels sont les risques? - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. ANSM. 2019 [consulté le 31 juill 2019]. Disponible sur: [https://www.ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-a-base-de-plantes/Medicaments-a-base-de-plantes-Quels-sont-les-risques/\(offset\)/2](https://www.ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-a-base-de-plantes/Medicaments-a-base-de-plantes-Quels-sont-les-risques/(offset)/2)
93. EMA. European Union herbal monograph on Ginkgo biloba [Internet]. 2015 [consulté le 30 juill 2019]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-ginkgo-biloba-l-folium_en.pdf
94. Asher GN, Corbett AH, Hawke RL. Common Herbal Dietary Supplement—Drug Interactions. *Am Fam Physician.* 2017;96(2):101-7.
95. Delfosse M. Drogues végétales et plantes médicinales. Belgique: apb: association des pharmaciens Belges; 1998. 643 p.
96. Bruneton J. Pharmacognosie, Phytochimie plantes médicinales. 5ème édition. Paris: Lavoisier; 2016. 1487 p.
97. Fernández S, Wasowski C, Paladini AC, Marder M. Sedative and sleep-enhancing properties of linarin, a flavonoid-isolated from *Valeriana officinalis*. *Pharmacol Biochem Behav.* 2004;77(2):399-404.
98. Houghton PJ. The scientific basis for the reputed activity of Valerian. *J Pharm Pharmacol.* 1999;51(5):505-12.
99. Marder M, Viola H, Wasowski C, Fernández S, Medina JH, Paladini AC. 6-methylapigenin and hesperidin: new valeriana flavonoids with activity on the CNS. *Pharmacol Biochem Behav.* 2003;75(3):537-45.

100. Donath F, Quispe S, Maurer A. Critical Evaluation of the Effect of Valerian Extract on Sleep Structure and Sleep Quality. *Pharmacopsychiatry*. 2000;33(2).
101. Yuan C-S, Mehendale S, Xiao Y, Aung HH, Xie J-T, Ang-Lee MK. The gamma-aminobutyric acid effects of valerian and valerenic acid on rat brainstem neuronal activity. *Anesth Analg*. 2004;98(2):353-8, table of contents.
102. Benke D, Barberis A, Kopp S, Altmann K-H, Schubiger M, Vogt KE, et al. GABA A receptors as in vivo substrate for the anxiolytic action of valerenic acid, a major constituent of valerian root extracts. *Neuropharmacology*. 2009;56(1):174-81.
103. Murphy K, Kubin ZJ, Shepherd JN, Ettinger RH. Valeriana officinalis root extracts have potent anxiolytic effects in laboratory rats. *Phytomedicine Int J Phytother Phytopharm*. 2010;17(8-9):674-8.
104. Caudal D, Guinobert I, Lafoux A, Bardot V, Cotte C, Ripoche I, et al. Skeletal muscle relaxant effect of a standardized extract of Valeriana officinalis L. after acute administration in mice. *J Tradit Complement Med*. 2018;8(2):335-40.
105. EMA, HMP. European Union herbal monograph on Valeriana officinalis L., radix [Internet]. 2016 [consulté le 31 juill 2019]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-valeriana-officinalis-l-radix_en.pdf
106. Gromball J, Beschorner F, Wantzen C, Paulsen U, Burkart M. Hyperactivity, concentration difficulties and impulsiveness improve during seven weeks' treatment with valerian root and lemon balm extracts in primary school children. *Phytomedicine Int J Phytother Phytopharm*. 2014;21(8-9):1098-103.
107. Müller SF, Klement S. A combination of valerian and lemon balm is effective in the treatment of restlessness and dyssomnia in children. *Phytomedicine Int J Phytother Phytopharm*. 2006;13(6):383-7.
108. Kuhlmann J, Berger W, Podzuweit H, Schmidt U. The influence of valerian treatment on « reaction time, alertness and concentration » in volunteers. *Pharmacopsychiatry*. 1999;32(6):235-41.
109. Nabavi SF, Habtemariam S, Ahmed T, Sureda A, Daglia M, Sobarzo-Sánchez E, et al. Polyphenolic Composition of Crataegus monogyna Jacq.: From Chemistry to Medical Applications. *Nutrients*. 2015;7(9):7708-28.
110. Orhan IE. Phytochemical and Pharmacological Activity Profile of Crataegus oxyacantha L. (Hawthorn) - A Cardiotonic Herb. *Curr Med Chem*. 2018;25(37):4854-65.
111. Lacaille-Dubois MA, Franck U, Wagner H. Search for potential Angiotensin Converting Enzyme (ACE)-inhibitors from plants. *Phytomedicine*. 2001;8(1):47-52.
112. 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. *Curr Med Res Opin*. 2004;20(1):63-71.
113. Aubépine [Internet]. Eureka santé vidal. 2017 [consulté le 30 août 2019]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/aubepine-crataegus-laevigata.html>

114. Xu Y, Zhang Y, Zhou F, Zheng Y, Zhu X. Human pregnane X receptor-mediated transcriptional regulation of CYP3A4 by extracts of 7 traditional Chinese medicines. *China J Chin Mater Medica*. 2011;36(11):1524-7.
115. Qimin L, van den Heuvel H, Delorenzo O, Corthout J, Pieters LAC, Vlietinck AJ, et al. Mass spectral characterization of C-glycosidic flavonoids isolated from a medicinal plant (*Passiflora incarnata*). *J Chromatogr B Biomed Sci App*. 1991;562(1):435-46.
116. Voirin B, Sportouch M, Raymond O, Jay M, Bayet C, Dangles O, et al. Separation of flavone C-glycosides and qualitative analysis of *Passiflora incarnata* L. by capillary zone electrophoresis. *Phytochem Anal*. 2000;11(2):90-8.
117. Toda K, Hitoie S, Takeda S, Shimizu N, Shimoda H. Passionflower Extract Induces High-amplitude Rhythms without Phase Shifts in the Expression of Several Circadian Clock Genes in Vitro and in Vivo. *Int J Biomed Sci IJBS*. 2017;13(2):84-92.
118. Ngan A, Conduit R. A Double-blind, Placebo-controlled Investigation of the Effects of *Passiflora incarnata* (Passionflower) Herbal Tea on Subjective Sleep Quality. *Phytother Res*. 2011;25(8):1153-9.
119. Guerrero FA, Medina GM. Effect of a medicinal plant (*Passiflora incarnata* L) on sleep. *Sleep Sci*. 2017;10(3):96-100.
120. Movafegh A, Alizadeh R, Hajimohamadi F. Preoperative Oral *Passiflora Incarnata* Reduces Anxiety in Am... : Anesthesia & Analgesia. *Anesth Analg*. 2008;106(6):p 1728-1732.
121. Akhondzadeh S, Naghavi HR, Vazirian M, Shayeganpour A, Rashidi H, Khani M. Passionflower in the treatment of generalized anxiety: a pilot double-blind randomized controlled trial with oxazepam. *J Clin Pharm Ther*. 2001;26(5):363-7.
122. Grundmann O, Wähling C, Staiger C, Butterweck V. Anxiolytic effects of a passion flower (*Passiflora incarnata* L.) extract in the elevated plus maze in mice. *Pharm*. 2009;64(1):63-4.
123. Grundmann O, Wang J, McGregor GP, Butterweck V. Anxiolytic Activity of a Phytochemically Characterized *Passiflora incarnata* Extract is Mediated via the GABAergic System. *Planta Med*. 2008;74(15):1769-73.
124. Elsas S-M, Rossi DJ, Raber J, White G, Seeley C-A, Gregory WL, et al. *Passiflora incarnata* L. (Passionflower) extracts elicit GABA currents in hippocampal neurons in vitro, and show anxiogenic and anticonvulsant effects in vivo, varying with extraction method. *Phytomedicine Int J Phytother Phytopharm*. 2010;17(12):940-9.
125. Kim G-H, Lim K, Yang HS, Lee J-K, Kim Y, Park S-K, et al. Improvement in neurogenesis and memory function by administration of *Passiflora incarnata* L. extract applied to sleep disorder in rodent models. *J Chem Neuroanat*. 2019;98:27-40.
126. Institut Européen des Substances Végétales. La passiflore [Internet]. iesv. 2015 [consulté le 19 janv 2020]. Disponible sur: <https://www.iesv.org/>
127. Dhawan K, Dhawan S, Chhabra S. Attenuation of benzodiazepine dependence in mice by a tri-substituted benzoflavone moiety of *Passiflora incarnata* Linnaeus: a non-habit forming anxiolytic. *J Pharm Pharm Sci Publ Can Soc Pharm Sci Soc Can Sci Pharm*. 2003;6(2):215-22.

128. Schunck RVA, Macedo IC, Laste G, de Souza A, Valle MTC, Salomón JLO, et al. Standardized *Passiflora incarnata* L. Extract Reverts the Analgesia Induced by Alcohol Withdrawal in Rats. *Phytother Res PTR*. 2017;31(8):1199-208.
129. EMA. Community herbal monograph on *Passiflora incarnata* L., herba [Internet]. 2014 [consulté le 30 août 2019]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-passiflora-incarnata-l-herba_en.pdf
130. Hennebelle T, Sahpaz S, Bailleul F. Plantes sédatives : évaluation pharmacologique et clinique. *Médecine Sommeil*. 2007;4(13):4-14.
131. Schulz H, Jobert M, Hübner WD. The quantitative EEG as a screening instrument to identify sedative effects of single doses of plant extracts in comparison with diazepam. *Phytomedicine Int J Phytother Phytopharm*. 1998;5(6):449-58.
132. Fedurco M, Gregorová J, Šebrlová K, Kantorová J, Peš O, Baur R, et al. Modulatory Effects of *Eschscholzia californica* Alkaloids on Recombinant GABAA Receptors. *Biochem Res Int*. 2015; 2015:e617620.
133. EMA, HMPC. European Union herbal monograph on *Eschscholzia californica* Cham., herba [Internet]. 2015 [consulté le 29 août 2019]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-eschscholzia-californica-cham-herba_en.pdf
134. Manda VK, Ibrahim MA, Dale OR, Kumarihamy M, Cutler SJ, Khan IA, et al. Modulation of CYPs, P-gp, and PXR by *Eschscholzia californica* (California Poppy) and Its Alkaloids. *Planta Med*. 2016;82(6):551-8.
135. Guilbot A, Dessouroux A, Jean D, Pouligon M. Comparaison des profils chromatographiques d'extraits fluides de plantes fraîches standardisés et glycélinés (EPS) versus teintures mères : différences d'intensité et de diversité. *Phytothérapie*. 2013;11(5):301-5.
136. Dessouroux A, Seyrig C, Leclerc C. Point sur la qualité des extraits fluides glycélinés de plantes fraîches standardisés (EPS) et leur intérêt pharmacologique. *Phytothérapie*. 2011;9(4):249.
137. Ait Abdellah S, Berlin A, Blondeau C, Guinobert I, Gulibot A, Beck M, et al. Intérêt d'une association d'extraits d'*eschscholtzia* et de valériane pour la prise en charge de l'insomnie liée à l'anxiété. *Médecine Sommeil*. 2018;15(1):58.
138. Folliard thierry. *Le petit larousse des huiles essentielles*. Larousse. 75283 Paris: Larousse; 2014. 303 p.
139. Zahalka J-P. *Dictionnaire complet d'aromathérapie: 250 huiles essentielles, 32 hydrolats, 34 huiles végétales*. Dauphin. 75014 Paris: Dauphin; 2014. 496 p.
140. Millet F. *Le grand guide des huiles essentielles*. Marabout. Hachette livre; 2015. 511 p.
141. Pultrini A de M, Galindo LA, Costa M. Effects of the essential oil from *Citrus aurantium* L. in experimental anxiety models in mice. *Life Sci*. 2006;78(15):1720-5.
142. Costa CARA, Cury TC, Cassettari BO, Takahira RK, Flório JC, Costa M. *Citrus aurantium* L. essential oil exhibits anxiolytic-like activity mediated by 5-HT1A-receptors and reduces cholesterol after repeated oral treatment. *BMC Complement Altern Med*. 2013;13:42.

143. Faturi CB, Leite JR, Alves PB, Canton AC, Teixeira-Silva F. Anxiolytic-like effect of sweet orange aroma in Wistar rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2010;34(4):605-9.
144. Kasai H, Kubota Y. [Analyses of Volatile Components of Lavender (*Lavandula angustifolia* HIDCOTE and *Lavandula x intermedia* GROSSO) as Influenced by Cultivar Type, Part, and Growth Season]. *Yakugaku Zasshi*. 2018;138(12):1569-77.
145. Carrasco A, Martinez-Gutierrez R, Tomas V, Tudela J. *Lavandula angustifolia* and *Lavandula latifolia* Essential Oils from Spain: Aromatic Profile and Bioactivities. *Planta Med*. 2016;82(1-2):163-70.
146. Lewith GT, Godfrey AD, Prescott P. A single-blinded, randomized pilot study evaluating the aroma of *Lavandula angustifolia* as a treatment for mild insomnia. *J Altern Complement Med N Y N*. 2005;11(4):631-7.
147. Chioca LR, Ferro MM, Baretta IP, Oliveira SM, Silva CR, Ferreira J, et al. Anxiolytic-like effect of lavender essential oil inhalation in mice: Participation of serotonergic but not GABAA/benzodiazepine neurotransmission. *J Ethnopharmacol*. 2013;147(2):412-8.
148. Harada H, Kashiwadani H, Kanmura Y, Kuwaki T. Linalool Odor-Induced Anxiolytic Effects in Mice. *Front Behav Neurosci*. 2018;12:241.
149. Kritsidima M, Newton T, Asimakopoulou K. The effects of lavender scent on dental patient anxiety levels: a cluster randomised-controlled trial. *Community Dent Oral Epidemiol*. 2010;38(1):83-7.
150. Koto R, Imamura M, Watanabe C, Obayashi S, Shiraishi M, Sasaki Y, et al. Linalyl acetate as a major ingredient of lavender essential oil relaxes the rabbit vascular smooth muscle through dephosphorylation of myosin light chain. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2006;48(1):850-6.
151. Sasannejad P, Saeedi M, Shoeibi A, Gorji A, Abbasi M, Foroughipour M. Lavender essential oil in the treatment of migraine headache: a placebo-controlled clinical trial. *Eur Neurol*. 2012;67(5):288-91.
152. Das S, Gazdag Z, Szenté L, Meggyes M, Horváth G, Lemli B, et al. Antioxidant and antimicrobial properties of randomly methylated β cyclodextrin - captured essential oils. *Food Chem*. 2019;278:305-13.
153. Mori H-M, Kawanami H, Kawahata H, Aoki M. Wound healing potential of lavender oil by acceleration of granulation and wound contraction through induction of TGF- β in a rat model. *BMC Complement Altern Med*. 2016;16:144.
154. Silva GL da, Luft C, Lunardelli A, Amaral RH, Melo DA da S, Donadio MVF, et al. Antioxidant, analgesic and anti-inflammatory effects of lavender essential oil. *An Acad Bras Cienc*. 2015;87(2 Suppl):1397-408.
155. Jaenson TGT, Garboui S, Palsson K. Repellency of oils of lemon eucalyptus, geranium, and lavender and the mosquito repellent MyggA natural to *Ixodes ricinus* (Acari: Ixodidae) in the laboratory and field. *J Med Entomol*. 2006;43(4):731-6.
156. Lillehei AS, Halcon LL. A systematic review of the effect of inhaled essential oils on sleep. *J Altern Complement Med N Y N*. 2014;20(6):441-51.

157. Mekonnen A, Tesfaye S, Christos SG, Dires K, Zenebe T, Zegeye N, et al. Evaluation of Skin Irritation and Acute and Subacute Oral Toxicity of *Lavandula angustifolia* Essential Oils in Rabbit and Mice. *J Toxicol*. 2019;597546.
158. Abdullahzadeh M, Matourypour P, Najji SA. Investigation effect of oral chamomilla on sleep quality in elderly people in Isfahan: A randomized control trial. *J Educ Health Promot*. 2017;6:53.
159. Costa CAR de A, Kohn DO, de Lima VM, Gargano AC, Flório JC, Costa M. The GABAergic system contributes to the anxiolytic-like effect of essential oil from *Cymbopogon citratus* (lemongrass). *J Ethnopharmacol*. 2011;137(1):828-36.
160. Brito RG, Guimarães AG, Quintans JSS, Santos MRV, De Sousa DP, Badaue-Passos D, et al. Citronellol, a monoterpene alcohol, reduces nociceptive and inflammatory activities in rodents. *J Nat Med*. 2012;66(4):637-44.
161. de Santana MT, de Oliveira MGB, Santana MF, De Sousa DP, Santana DG, Camargo EA, et al. Citronellal, a monoterpene present in Java citronella oil, attenuates mechanical nociception response in mice. *Pharm Biol*. 2013;51(9):1144-9.
162. Quintans-Júnior L, da Rocha RF, Caregnato FF, Moreira JCF, da Silva FA, Araújo AA de S, et al. Antinociceptive action and redox properties of citronellal, an essential oil present in lemongrass. *J Med Food*. 2011;14(6):630-9.
163. Devi RC, Sim SM, Ismail R. Spasmolytic effect of citral and extracts of *Cymbopogon citratus* on isolated rabbit ileum. *J Smooth Muscle Res Nihon Heikatsukin Gakkai Kikanshi*. 2011;47(5):143-56.
164. Peach DAH, Almond M, Gries R, Gries G. Lemongrass and Cinnamon Bark: Plant Essential Oil Blend as a Spatial Repellent for Mosquitoes in a Field Setting. *J Med Entomol*. 2019;56(5):1346-52.
165. De Toledo LG, Ramos MADS, Spósito L, Castilho EM, Pavan FR, Lopes ÉDO, et al. Essential Oil of *Cymbopogon nardus* (L.) Rendle: A Strategy to Combat Fungal Infections Caused by *Candida* Species. *Int J Mol Sci*. 2016;17(8).
166. Rombolà L, Tridico L, Scuteri D, Sakurada T, Sakurada S, Mizoguchi H, et al. Bergamot Essential Oil Attenuates Anxiety-Like Behaviour in Rats. *Mol Basel Switz*. 2017;22(4).
167. Saiyudthong S, Marsden CA. Acute effects of bergamot oil on anxiety-related behaviour and corticosterone level in rats. *Phytother Res PTR*. 2011;25(6):858-62.
168. Rombolà L, Scuteri D, Watanabe C, Sakurada S, Hamamura K, Sakurada T, et al. Role of 5-HT_{1A} Receptor in the Anxiolytic-Relaxant Effects of Bergamot Essential Oil in Rodent. *Int J Mol Sci*. 2020;21(7).
169. DICOM_Lisa.C, DICOM_Lisa.C. Les médicaments homéopathiques [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2019 [consulté le 16 sept 2019]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/les-medicaments-homeopathiques>
170. Boiron. Formes pharmaceutiques [Internet]. Boiron. [consulté le 16 sept 2019]. Disponible sur: <http://www.boiron.be/Boiron/Savoir-faire/Fabrication-des-medicaments/Formes-pharmaceutiques.aspx>

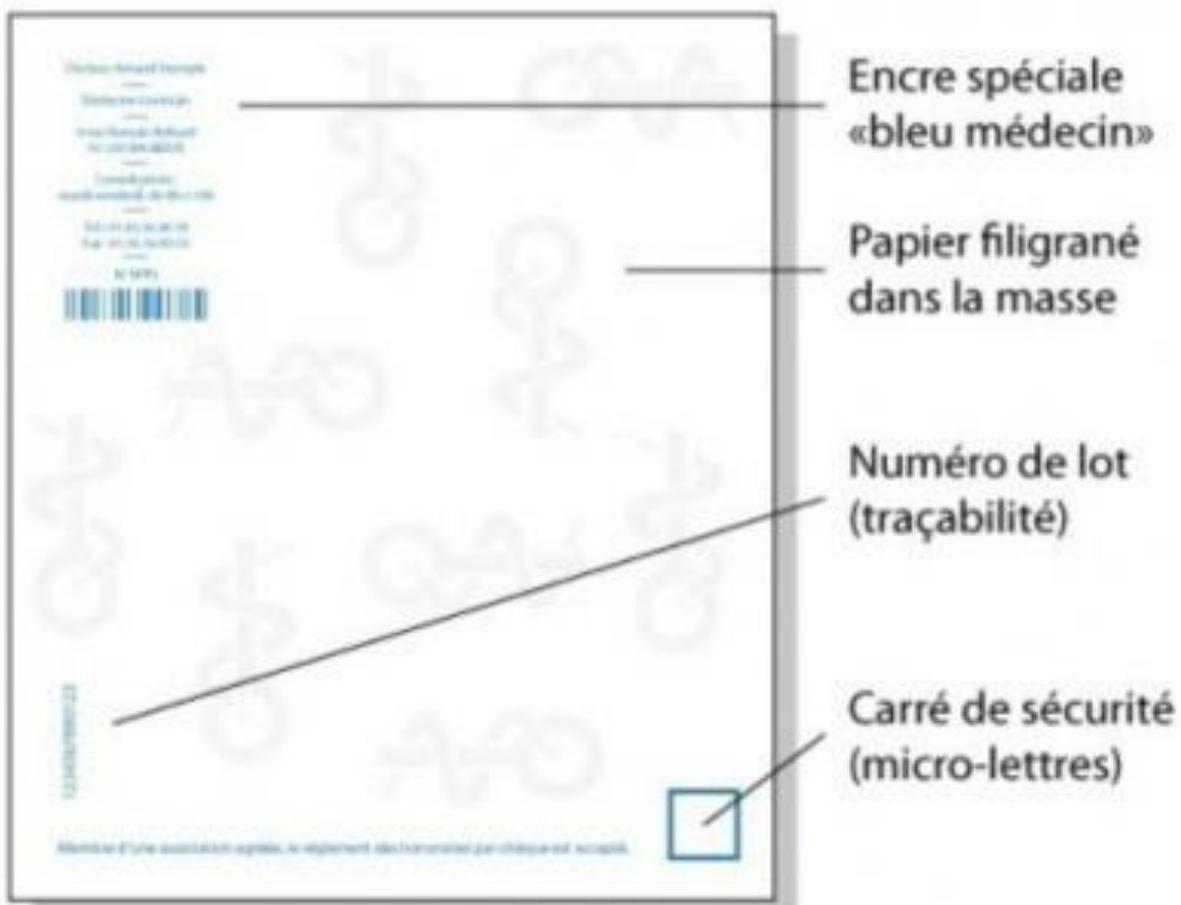
171. Abenhaim L. EPI3 - Cohorte de patients atteints de trois pathologies fréquemment rencontrées [Internet]. 2015 [consulté le 16 sept 2019]. Disponible sur: [https://epidemiologie-france.aviesan.fr/ccontent/pdf/\(ObjectId\)/91981](https://epidemiologie-france.aviesan.fr/ccontent/pdf/(ObjectId)/91981)
172. Grimaldi-Bensouda L, Abenhaim L, Massol J, Guillemot D, Avouac B, Duru G, et al. Homeopathic medical practice for anxiety and depression in primary care: the EPI3 cohort study. *BMC Complement Altern Med* [Internet]. 2016 [consulté le 16 sept 2019];16. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4855343/>
173. Rossignol M, Begaud B, Engel P, Avouac B, Lert F, Rouillon F, et al. Impact of physician preferences for homeopathic or conventional medicines on patients with musculoskeletal disorders: results from the EPI3-MSD cohort. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2012;21(10):1093-101.
174. National Health and Medical Research Council. Evidence on the effectiveness of homeopathy for treating health conditions [Internet]. 2015 [consulté le 16 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.nhmrc.gov.au/sites/default/files/images/nhmrc-information-paper-effectiveness-of-homeopathy.pdf>
175. Berna C, Cojan Y, Vuilleumier P, Desmeules J. Effet placebo analgésique : apport des neurosciences. *Rev Med Suisse.* 2011 ; 7:1390-3.
176. Masson J-L. L'homéopathie de A à Z. Marabout; 2019. 320 p. (Santé - Développement Personnel).
177. Pitterà di clima F, Nicoletti M. Précis de gemmothérapie: fondements scientifiques de la Méristémothérapie. Amyris. 2018. 903 p.
178. Schmidt A. Présentation de la gemmothérapie: DIU phytothérapie. Présentation power point présenté à: DIU phytothérapie; 2019 ; Faculté de pharmacie de clermont ferrand.
179. Ieri F, Innocenti M, Possieri L, Gallori S, Mulinacci N. Phenolic composition of « bud extracts » of *Ribes nigrum* L., *Rosa canina* L. and *Tilia tomentosa* M. *J Pharm Biomed Anal.* 2015;115:1-9.
180. Allio A, Calorio C, Franchino C, Gavello D, Carbone E, Marcantoni A. Bud extracts from *Tilia tomentosa* Moench inhibit hippocampal neuronal firing through GABAA and benzodiazepine receptors activation. *J Ethnopharmacol.* 2015;172:288-96.
181. Badgujar SB, Patel VV, Bandivdekar AH, Mahajan RT. Traditional uses, phytochemistry and pharmacology of *Ficus carica*: a review. *Pharm Biol.* 2014;52(11):1487-503.
182. ANSES. Actualisation des repères du PNNs: élaboration des références nutritionnelles [Internet]. Edition scientifique; 2016 [consulté le 17 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2012SA0103Ra-2.pdf>
183. Denans AL. Soignez-vous avec le magnésium. Thierry souccar. Mayenne; 2018. (Nature et vitamine).
184. Berthelot A, Arnaud M, Reba A. Le Magnésium. John Libbey eurotext. Paris; 2014. 169 p.
185. Fine KD, Santa Ana CA, Porter JL, Fordtran JS. Intestinal absorption of magnesium from food and supplements. *J Clin Invest.* 1991;88(2):396-402.

186. Galan P, Preziosi P, Durlach V, Valeix P, Ribas L, Bouzid D, et al. Dietary magnesium intake in a French adult population. *Magnes Res.* 1997;10(4):321-8.
187. Badran A-M, Joly F, Messing B. L'hypomagnésémie : causes, manifestations et traitement. *Nutr Clin Métabolisme.* 2004;18(3):127-30.
188. Al-Ghamdi SMG, Cameron EC, Sutton RAL. Magnesium Deficiency: Pathophysiologic and Clinical Overview. *Am J Kidney Dis.* 1994;24(5):737-52.
189. Magnésium [Internet]. EurekaSanté. 2014 [consulté le 19 mars 2020]. Disponible sur: <https://eukekasante.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/magnesium.html>
190. Abbasi B, Kimiagar M, Sadeghniiat K, Shirazi MM, Hedayati M, Rashidkhani B. The effect of magnesium supplementation on primary insomnia in elderly: A double-blind placebo-controlled clinical trial. *J Res Med Sci Off J Isfahan Univ Med Sci.* 2012;17(12):1161-9.
191. Boyle NB, Lawton C, Dye L. The Effects of Magnesium Supplementation on Subjective Anxiety and Stress—A Systematic Review. *Nutrients.* 2017;9(5):429.
192. Coudray C, Rambeau M, Feillet-Coudray C, Gueux E, Tressol JC, Mazur A, et al. Study of magnesium bioavailability from ten organic and inorganic Mg salts in Mg-depleted rats using a stable isotope approach. *Magnes Res.* 2005;18(4):215-23.
193. Ranade VV, Somberg JC. Bioavailability and pharmacokinetics of magnesium after administration of magnesium salts to humans. *Am J Ther.* 2001;8(5):345-57.
194. Uysal N, Kizildag S, Yuce Z, Guvendi G, Kandis S, Koc B, et al. Timeline (Bioavailability) of Magnesium Compounds in Hours: Which Magnesium Compound Works Best? *Biol Trace Elem Res.* 2019;187(1):128-36.
195. Bresson JL. Dietary Reference Values for vitamin B6. *EFSA J.* 2016;14(6).
196. Eisinger J, Dagorn J. Vitamin B6 and magnesium. *Magnesium.* 1986;5(1):27-32.
197. Malet L, Dayot L, Moussy M, de la Gastine B, Goutelle S. Neuropathie périphérique avec hypervitaminose B6 provoquée par l'automédication. *Rev Médecine Interne.* 2020;41(2):126-9.
198. Kulkantrakorn K. Pyridoxine-induced sensory ataxic neuropathy and neuropathy: revisited. *Neurol Sci.* 2014;35(11):1827-30.
199. Tolerable upper intake levels for vitamins and minerals. [Internet]. EFSA. 2006 [consulté le 22 mars 2020]. Disponible sur: http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/efsa_rep/blobserver_assets/ndatolerableuil.pdf
200. Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies; Scientific Opinion on dietary Reference Values for vitamin B6 [Internet]. EFSA. 2016 [consulté le 22 mars 2020]. Disponible sur: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2016.4485>
201. Avis de l'AFSSA relatif à l'évaluation de l'emploi du taurate de magnésium dans les compléments alimentaires [Internet]. ANSES. 2008 [consulté le 22 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2005sa0421.pdf>
202. Durlach J, Durlach V. Speculations on hormonal controls of magnesium homeostasis: a hypothesis. *Magnesium.* 1984;3(3):109-31.

203. Jeon S-H, Lee M-Y, Kim S-J, Joe S-G, Kim G-B, Kim I-S, et al. Taurine increases cell proliferation and generates an increase in [Mg²⁺]_i accompanied by ERK 1/2 activation in human osteoblast cells. *FEBS Lett.* 2007;581(30):5929-34.
204. Mezzomo NJ, Silveira A, Giuliani GS, Quadros VA, Rosemberg DB. The role of taurine on anxiety-like behaviors in zebrafish: A comparative study using the novel tank and the light-dark tasks. *Neurosci Lett.* 2016;613:19-24.
205. Park E, Elidrissi A, Schuller-Levis G, Chadman KK. Taurine Partially Improves Abnormal Anxiety in Taurine-Deficient Mice. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1155:905-21.
206. Boissons énergisantes : données actuelles [Internet]. INSERM. 2018 [consulté le 22 mars 2020]. Disponible sur: <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/5966/?sequence=5>
207. Mag 2 Solution Buvable 30 ampoules [Internet]. Univers pharmacie. [consulté le 12 mai 2020]. Disponible sur: <https://universpharmacie.fr/medicaments/4230-mag2-la-boite-de-30-ampoules-3400936382237.html>
208. Equilibre Interieur 30 Gelules Magnesium Marin Iprad Thalamag [Internet]. easypharmacie. [consulté le 12 mai 2020]. Disponible sur: https://www.easyparapharmacie.com/thalamag-equilibre-interieur-30-gelules-iprad.html?gclid=CjwKCAjwkun1BRAIEiwA2mJRWTMhesK-AKf92_LQC9as4EtvM2xTR8EoHdwVi4DUayvWqFrp39FfdRoCRB0QAvD_BwE
209. Magnévie B6 100 mg [Internet]. Pharma GDD. [consulté le 12 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.pharma-gdd.com/fr/magnevie-b6-100-mg>
210. Formag 90 Comprimés Pileje [Internet]. Easypharmacie. [consulté le 12 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.easyparapharmacie.com/pileje-formag-90-comprimés.html>
211. Bangratz M, Guinobert I, Dubourdeaux M, Guilbot A. Higher absorption and lower urinary elimination of a new magnesium rice complex compared to two other organics forms of magnesium : a pilot study in rats. *Gavin Publ Nutr J.* 20 juin 2016;1(2).
212. Hodel M, Gennée D. Antibiothérapie : interactions médicamenteuses et alimentaires. *Rev Médicale Suisse* [Internet]. 2009 [consulté le 24 mars 2020];5. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2009/RMS-220/Antibiotherapie-interactions-medicamenteuses-et-alimentaires>
213. Martin C, Riou B, Vallet B. *Physiologie humaine appliquée*. 2ème édition. Arnette; 2017.

Annexe 1

Caractéristiques de l'ordonnance protégée



Serment de Galien

En présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et mes condisciples, je jure :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;*
- *D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;*
- *De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*

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

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

Résumé :

De nombreux Français souffrent de troubles du sommeil et d'anxiété ayant des conséquences sur leur santé et sur leur qualité de vie. Ces troubles sont bien souvent associés à une consommation régulière de benzodiazépines hypnotiques et anxiolytiques, dont la prise non anodine est à l'origine de nombreux effets indésirables. C'est pourquoi la mise en place de mesures visant à diminuer la consommation des benzodiazépines est un enjeu majeur de santé publique. Après avoir rappelé les propriétés des benzodiazépines, l'objectif de ce travail est de déterminer les alternatives à ces molécules disponibles à l'officine (phytothérapie, aromathérapie, homéopathie, etc.).

Mots-clés :

- Benzodiazépines
- Surconsommation
- Insomnie
- Troubles anxieux
- Anxiolytiques
- Hypnotiques
- Alternatives
- Phytothérapie
- Aromathérapie
- Homéopathie
- Gemmothérapie