

Dossier Scientifique **SOMNIPHYT 30'**



SomniPhyt 30'

Complément alimentaire aux extraits naturels de plantes, vitamine B6 et Mélatonine. Ce produit relaxant et calmant assure un sommeil paisible et de qualité.

- SomniPhyt 30' renferme des composés à action spécifique sur :

- la qualité du sommeil,***
- le temps d'endormissement,***
- l'apaisement et la sérénité.***

- SomniPhyt 30' agit contre :

- la nervosité,***
- l'anxiété,***
- les troubles du sommeil,***
- et les états de déprime.***

- De nombreuses études ont démontré les multiples effets bénéfiques de chaque ingrédient présent dans SomniPhyt 30'.

- Efficace et rapide, SomniPhyt 30' agit en 30 minutes

SOMMAIRE

<u>Partie I : données administratives et résumé du dossier</u>	page 1
I.1. Renseignements administratifs	page 1
I.2. Résumé des caractéristiques du produit	page 1
I.3. Etiquetage et notice	page 1
<u>Partie II : documentation scientifique</u>	page 2
<u>II.1. Griffonia</u>	page 4
II.1.1. Eléments de botanique	
II.1.2. Constituants	
II.1.3. Propriétés	
II.1.4. Etudes sur les propriétés du Griffonia	
II.1.5. Effets indésirables – Contre indications	
<u>II.2. Magnolia</u>	page 5
II.2.1. Eléments de botanique	
II.2.2. Constituants	
II.2.3. Propriétés	
II.2.4. Etude sur les propriétés du Magnolia	
II.2.5. Effets indésirables – Contre indications	
<u>II.3. Valériane</u>	page 6
II.3.1. Eléments de botanique	
II.3.2. Constituants	
II.3.3. Propriétés	
II.3.4. Etude sur les propriétés de la Valériane	
II.3.5. Effets indésirables – Contre indications	
<u>II.4. Eschscholtzia</u>	page 8
II.4.1. Eléments de botanique	
II.4.2. Constituants	
II.4.3. Propriétés	
II.4.4. Etude sur les propriétés du Pavot de Californie	
II.4.5. Effets indésirables – Contre indications	
<u>II.5. L - Tryptophane</u>	page 9
II.5.1. Définition	
II.5.2. Propriétés	
II.5.3. Etudes sur les propriétés du tryptophane	
II.5.4. Effets indésirables – Contre indications	
<u>II.6. L – Glutamine</u>	page 11
II.6.1. Définition	
II.6.2. Propriétés	
II.6.3. Etudes sur les propriétés de la Glutamine	
II.6.4. Effets indésirables – Contre indications	
<u>II.7. Millepertuis</u>	page 13
II.7.1. Eléments de botanique	
II.7.2. Constituants	
II.7.3. Propriétés	
II.7.4. Etude sur les propriétés du Millepertuis	
II.7.5. Effets indésirables – Contre indications	
<u>II.8. Mélatonine</u>	page 15
II.8.1. Définition	
II.8.2. Propriétés	
II.8.3. Etudes cliniques sur les propriétés de la mélatonine	
II.8.4. Effets indésirables – Contre indications	
<u>II.9. Vitamine B6</u>	page 17
II.9.1. Définition	
II.9.2. Propriétés	
II.9.3. Effets indésirables – Contre indications	
<u>Partie III : méthode de préparation du produit fini</u>	page 18
<u>Bibliographie</u>	page 18

Partie I : données administratives et résumé du dossier

I.1. Renseignements administratifs

Responsable de la mise sur le marché et de la commercialisation

SANTE VERTE Ltd.

Unit E / Foster Road
Ashford Business Park
Sevington, Ashford
Kent, TN24 0SH

Tél. : 44 (0) 1233 504 444

Fax : 44 (0) 1233 504 450

www.sante-verte.com

I.2. Résumé des caractéristiques du produit

Le sommeil occupe le tiers de notre vie. Indispensable à la récupération de nos forces physiques et psychiques, il est essentiel à une bonne qualité de vie. L'insomnie est un problème majeur de santé publique puisque l'on considère que 37% des Français souffrent souvent ou très souvent de troubles du sommeil (enquête SOFRES 1996), et que 19% consultent leur médecin pour ce motif. SomniPhyt 30' a été conçu pour retrouver rapidement un sommeil efficace et paisible.

SomniPhyt 30' est un complément alimentaire à base de plantes, Vitamine B6 et Mélatonine permettant de lutter contre les troubles du sommeil.

Les ingrédients de SomniPhyt 30' sont traditionnellement utilisés pour calmer et relaxer l'ensemble de l'organisme et pour favoriser le sommeil prolongé.

En aucun cas les renseignements donnés ne peuvent se substituer à un avis médical et chaque utilisateur est tenu responsable de ses propres actes, de sa santé et de sa sécurité.

I.3. Etiquetage et notice

Ingrédients :

Pour 2 comprimés :

Extrait de <i>Griffonia simplicifolia</i>	200 mg
Magnolia (<i>Magnolia officinalis</i>)	150 mg
Valériane (<i>Valeriana officinalis</i>)	100 mg
Eschscholtzia (<i>Eschscholtzia californica</i>)	100 mg
L-Tryptophane	60 mg
L-Glutamine	60 mg
Millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>)	14 mg
Mélatonine	5 mg
Vitamine B6 (soit 100% des AJR)	2 mg

Autres ingrédients : acidifiants : acide tartarique, oxyde de silice, épaississant : cellulose cristalline ; régulateur de pH : bicarbonate de sodium, édulcorant : saccharine ; arôme myrtille.

Conseils d'utilisation :

Prendre 1 à 2 comprimés par jour à faire fondre sous la langue 30 min avant de se coucher.

Ne pas dépasser la dose journalière indiquée.

Ce produit n'est pas un médicament et ne peut se substituer à un régime alimentaire varié et à un mode de vie sain.

Maintenir soigneusement fermé dans un endroit frais, à l'abri de l'humidité.

Tenir hors de portée des enfants.

Référence : PHSV048
10 comprimés
Poids net : 5,1 g

Contre-indications :

Pour adultes uniquement.

Femmes enceintes et allaitantes, demander conseil à votre médecin.

Ne pas associer avec la prise de somnifères et autres sédatifs.

Partie II : documentation scientifique

➤ Le sommeil normal

Le sommeil occupe le tiers de notre vie : à 60 ans, nous avons dormi 20 ans! Indispensable à la récupération de nos forces physiques et psychiques, il est essentiel à une bonne qualité de vie. Pourtant, à notre époque, on ne lui donne pas la place qu'il mérite. On le considère souvent comme une perte de temps : malmené par des emplois du temps surchargés ou décalés, altéré par des drogues (médicaments et autres) qui nuisent à notre santé, il ne peut plus jouer son rôle réparateur. Le sommeil mérite d'être mieux connu pour nous permettre d'en obtenir la quantité et la qualité nécessaire à une bonne hygiène de vie. Chaque individu a sa typologie* du sommeil, c'est-à-dire besoin d'un temps de sommeil qui lui est propre. La durée moyenne de sommeil est de **8 heures**, mais il y a de grands dormeurs et de petits dormeurs qui ont chacun des besoins différents surtout en fonction de leur hérédité.

Il y a deux périodes de la journée où l'organisme a une tendance naturelle à l'endormissement : la période nocturne, de minuit à sept heures du matin et le milieu d'après-midi, entre quatorze et seize heures en général. La privation de sommeil, même au cours d'une seule nuit entraîne une dette de sommeil qui s'accroît jusqu'à ce qu'un sommeil suffisant soit obtenu. La somnolence excessive apparaît lorsque la dette de sommeil s'accumule. Aucun autre moyen que le sommeil ne peut annuler cette dette et établir une vigilance normale. Dans la vie de tous les jours, de nombreuses personnes manquent de sommeil pendant leur semaine de travail, ce qui les oblige à dormir plus longtemps pendant les week-ends ou les vacances. Parfois, cette récupération de sommeil est insuffisante, et la somnolence excessive s'installera [1].

** A chacun son sommeil : chacun d'entre nous a des besoins de sommeil spécifiques pour se sentir reposé. Cette durée est variable d'un individu à l'autre. La plupart sont des " moyens dormeurs ", entre 7 et 9 heures. Les petits dormeurs ont besoin de moins de 7 heures et les gros dormeurs plus de 9 heures de sommeil. Par ailleurs, certains sont couche-tard, alors que d'autres sont lève-tôt. Il n'y a pas de normes.*

× Rappel sur la structure du sommeil normal

Le sommeil normal est organisé en une succession de stades de sommeil lent et de sommeil paradoxal. Le sommeil lent est subdivisé en 4 stades, de profondeur croissante, essentiellement caractérisés par des modifications électroencéphalographiques (EEG) :

✓ Sommeil lent :

<u>Léger</u> : Stade 1 :	10 % de la durée totale du sommeil Moments de transition entre veille et sommeil Activité EEG thêta (θ) : 2 à 7 cycles/seconde Mouvements oculaires lents
Stade 2 :	50 % de la durée totale du sommeil Stade de sommeil léger Activité EEG thêta (θ) + fuseaux de rythmes rapides + complexes K
<u>Profond</u> : Stade 3 :	10 % de la durée totale du sommeil Stade de sommeil profond Activité EEG delta (δ) : ondes lentes à 0,5 à 2 cycles/seconde
Stade 4 :	20 % de la durée totale du sommeil Stade le plus profond du sommeil Activité EEG delta (δ) > 50 %

✓ Sommeil paradoxal :

Apparition concomitante d'une activité EEG thêta (θ), de bouffées de REM (rapid eye movements) et d'une atonie musculaire.

L'alternance des stades de sommeil définit des cycles, constitués des différents stades de sommeil lent, puis de sommeil paradoxal. Trois à cinq cycles de sommeil se succèdent au cours d'une

nuit. Les cycles de début de nuit sont plus riches en sommeil lent profond, les cycles de fin de nuit plus riches en sommeil paradoxal [2-4].

➤ L'Insomnie

L'insomnie* est un problème majeur de santé publique puisque l'on considère que **37% des Français souffrent souvent ou très souvent de troubles du sommeil (enquête SOFRES 1996)**, et que 19% consultent leur médecin pour ce motif.

Les insomnies ont une prévalence de 3 % à 48 % selon les études. Elles augmentent avec l'âge. Elles représentent 50 % des motifs de consultation chez le généraliste ou le spécialiste. 15 % des patients prennent des somnifères de manière régulière.

L'insomnie affecte la vie personnelle : les insomniaques se sentent plus **fatigués** et plus **irritables**, leur vie familiale et sociale est perturbée à tout âge. Elle génère des **troubles intellectuels**, en particulier des **troubles de la mémoire et de la concentration**. Son intrication avec la dépression est fréquente : elle en est souvent le premier symptôme. Elle peut être aussi la cause d'accident du travail ou de la voie publique en raison des troubles de l'attention qu'elle entraîne dans la journée, parfois aggravée par certains somnifères.

Elle a pour conséquence une perturbation des activités journalières et de la qualité de vie. On sait que l'insomnie a aussi des conséquences économiques importantes puisque les insomniaques perdent en moyenne six jours de travail par mois. Ils sont de plus grands consommateurs de soins, de consultations spécialisées, d'examens complémentaires et d'hospitalisations. Les insomniaques consomment également plus de médicaments et ont une tendance accrue à l'abus d'alcool.

Les causes de l'insomnie sont très variées; les plus fréquentes sont la dépression, l'anxiété, le stress, l'insomnie psychophysiologique, le syndrome des mouvements périodiques; plus rarement, l'insomnie peut être la conséquence de troubles organiques tels que l'hyperthyroïdie, un reflux gastro-œsophagien, des douleurs nocturnes (rhumatismes, neuropathies), et des troubles respiratoires associés au sommeil comme apnées du sommeil.

Des facteurs " externes " peuvent être à l'origine de l'insomnie, à commencer par une mauvaise literie, des troubles de voisinage, le bruit, la chaleur, ... [1].

** Plainte d'un mauvais sommeil avec retentissement sur la qualité de la journée se traduisant par des difficultés pour s'endormir ou bien pour rester endormi. L'insomnie peut être provoquée par des maladies générales, par des problèmes psychologiques, par des médicaments, par des problèmes de rythme circadien ou par des maladies du sommeil. Le traitement de l'insomnie dépend de sa cause.*

Si elle apparaît donc parfois comme un phénomène subjectif, l'insomnie est bien souvent un trouble réel caractérisé par des difficultés à dormir ou un sommeil " non récupérateur ". Il est bien évident que chacun peut être, un jour ou un autre, sujet à l'insomnie. **Mais le véritable problème surgit quand elle devient chronique.** Elle prend alors habituellement l'une des trois formes suivantes :

- ✓ Une difficulté à s'endormir qui touche souvent les hyper ou les hypo-actifs ;
- ✓ Un sommeil léger et irrégulier ;
- ✓ Une impossibilité de prolonger sa nuit au-delà de trois ou quatre heures (très fréquente chez les personnes âgées). Au bout de quelques temps, il n'est pas rare que l'angoisse de l'insomnie devienne le problème majeur. L'insulaire ne peut plus dormir... parce qu'il a peur de ne pas dormir ! Ce cercle vicieux enferme progressivement sa victime, il faut l'aider à s'en sortir [5].

SomniPhyt 30' est un complément alimentaire à base de plantes, vitamine B6 et mélatonine assurant un sommeil efficace et paisible.

II.1. Griffonia simplicifolia

II.1.1. Éléments de botanique

Classification Classique	
Règne	<i>Plantae</i>
Division	<i>Magnoliophyta</i>
Classe	<i>Magnoliopsidia</i>
Genre	<i>Griffonia</i>
Nom Latin	<i>Griffonia simplicifolia</i> L.

C'est une plante originaire d'Afrique de l'Ouest et de l'Asie. Son intérêt majeur est de présenter parmi ses agents actifs du 5 Hydroxy-tryptophane (5-HTP) qui a comme action essentielle d'augmenter le taux de «sérotonine», un neurotransmetteur qui contrôle l'énervement, l'agressivité. La sérotonine réduit la

dépression, l'appétit et constitue une aide naturelle au sommeil. Le 5-HTP va se convertir en mélatonine, l'hormone première du sommeil. A l'opposé des médicaments, il ne contient pas d'inhibiteurs de monoamine oxydase (MAOI) qui génèrent les effets secondaires des antidépresseurs.

II.1.2. Constituants

L'acide aminé 5 Hydroxy-tryptophane (5-HTP). Une seule graine renferme 3 à 7 % de 5-HTP.

II.1.3. Propriétés

La *Griffonia simplicifolia* est considérée comme un **anti-dépresseur naturel**, c'est une plante africaine dont les graines sont naturellement riche en L-5-HTP (Hydroxytryptophane), précurseur direct de la sérotonine. Le *Griffonia simplicifolia* est ainsi une réponse naturelle extrêmement efficace pour **aider à retrouver calme, sérénité et qualité du sommeil**.

La sérotonine est une hormone qui est l'un des principaux neurotransmetteurs du cerveau. Elle intervient notamment pour le sommeil, en tant que précurseur de la mélatonine, et pour la gestion du stress. Avec l'âge, la production de sérotonine décline. En outre, le stress que l'on subit au quotidien peut également en réduire le taux, entraînant de ce fait humeur dépressive, fatigue, anxiété et insomnie.

Le L-5-HTP que l'on trouve dans le *Griffonia simplicifolia* est le même acide aminé que notre organisme produit naturellement. Indispensable au réapprovisionnement régulier de sérotonine, il permet de réduire les états anxieux et dépressifs sans aucune violence faite au fonctionnement naturel du cerveau, contrairement aux antidépresseurs de synthèse. Ces derniers, en effet, bloquent le "recaptage" naturel de la sérotonine par les synapses cérébrales, entraînant plusieurs effets secondaires fâcheux tels que tension artérielle, palpitations, constipations, nausées, céphalées, sans parler d'un effet de dépendance. Sans en avoir les effets secondaires, le Griffonia se montre aussi performant que les produits pharmaceutiques les plus connus [6].

II.1.4. Etude clinique sur les propriétés du Griffonia

Concernant plus particulièrement l'anxiété, une étude clinique à double insu avec placebo menée auprès de 45 sujets a montré le parallèle entre une carence en sérotonine et l'agoraphobie et la panique [6].

Migraines et maux de tête chroniques :

Les résultats de plusieurs essais cliniques démontrent que le 5-HTP peut contribuer à diminuer la fréquence et l'intensité des maux de tête [7-11]. Au cours d'un essai plus récent (2000), bien qu'on n'ait pas trouvé de différence significative quant à la fréquence et à l'intensité des maux de tête, on a observé une nette diminution de la consommation d'analgésiques chez les sujets qui prenaient du 5-HTP comparativement à ceux qui recevaient un placebo.

Dépression :

En 1987, les auteurs d'une synthèse d'études cliniques portant sur le 5-HTP estimaient que, bien que le 5-HTP ait des propriétés antidépresseurs, d'autres essais cliniques s'imposaient avant d'en recommander l'emploi [5]. En effet, comme les auteurs d'autres synthèses l'ont fait remarquer depuis, la majorité des 15 études (511 sujets en tout) portant sur l'effet du 5-HTP en cas de dépression ne comportaient pas de groupe placebo et 11 d'entre elles comptaient moins de 40 sujets, un nombre habituellement insuffisant pour obtenir des résultats statistiquement significatifs [18,19]. Notez également que 11 d'entre elles ont été publiées avant 1980. De telles données, couplées à une incertitude quant à l'innocuité du 5-HTP incitent les auteurs de la synthèse la plus récente à recommander de s'en tenir aux antidépresseurs de synthèse classiques [7].

II.1.5. Effets indésirables et contre indications

Aucun effet secondaire significatif n'a été rapporté dans les études cliniques. Les effets secondaires semblent être généralement limités, sur de courtes périodes, à de légers problèmes digestifs ou à de possibles réactions allergiques. Le 5-HTP ne doit pas être utilisé sans avis médical, en cas de traitement anti-dépresseur (élevant les niveaux de sérotonine) ou par l'anti-douleur Tramadol®. De même, il existe une interaction avec le Carbidopa®, un médicament utilisé dans le traitement de la maladie de Parkinson. La sécurité de son utilisation n'a pas été prouvée chez la femme enceinte ou allaitante, chez les enfants ni chez les personnes atteintes de maladies hépatiques ou rénales.

II.2. Magnolia

II.2.1. Eléments de botanique

Classification Classique	
Règne	<i>Plantae</i>
Division	<i>Magnoliophyta</i>
Classe	<i>Magnoliopsidia</i>
Sous classe	<i>Magnoliidae</i>
Ordre	<i>Magnoliales</i>
Famille	<i>Magnoliaceae</i>
Genre	<i>Magnolia.</i>
Nom Latin	<i>Magnolia officinalis</i>

Nom : Magnolia, Hou Po (nom chinois)

Partie utilisée : écorce

Arbre à grandes feuilles caduques, à fleurs odorantes de couleur blanc crème. L'écorce est aromatique (20 m de haut). Originaire de Chine, le magnolia pousse, à l'état sauvage, dans les régions montagneuses. L'écorce est prélevée au printemps [8].

II.2.2. Constituants

Huile essentielle, lignanes et magnocurarine (magnolol et honokiol) [8]. SomnitPhyt 30' contient 50% de magnolol et honokiol.

II.2.3. Propriétés

L'action « réchauffante » de l'écorce soigne coliques et flatulences. On prescrit la plante en cas d'indigestion, de manque d'appétit, de diarrhées et de vomissements [8].

En Médecine traditionnelle chinoise (MTC), l'écorce de magnolia est réputée pour favoriser la circulation de l'énergie (le Qi), assécher l'humidité et dissoudre les amas [9].

En Médecines traditionnelles chinoise et japonaise, elle est réputée pour traiter l'anxiété, la nervosité, la toux, l'asthme, les troubles du sommeil, les spasmes intestinaux, les ballonnements (écorce); la congestion des voies nasales et les sinusites (bourgeons floraux) [9].

II.2.4. Etude clinique sur les propriétés du Magnolia

Selon les tests menés en Chine, le magnolia aurait des propriétés antimicrobiennes.

Anxiété, nervosité et troubles du sommeil. Des rapports anecdotiques indiquent qu'une préparation traditionnelle (Hange-koboku-to en médecine Kempo, Banxia Houpo Tang en MTC) contenant, entres autres ingrédients, de l'écorce de magnolia a soulagé des sujets souffrant de trouble panique [10,11]. Des données préliminaires issues d'études *in vitro* et d'essais sur des animaux indiquent que la plante a des effets anxiolytiques (réduction de l'anxiété) et antidépresseurs qui seraient attribuables à sa teneur en magnolol et en honokiol [12,13].

Une très récente étude, datant de 2008, a mis en évidence l'action antidépressive de la combinaison magnolol-honokiol [14].

Plusieurs études animales ont montré que magnolol et honokiol agissent, à faible dose, comme des anxiolytiques, sans créer de dépendance ni d'effet sédatif [15,16]. Cela signifie qu'une petite dose d'extrait de magnolia peut aider à calmer la nervosité et soulager l'anxiété sans somnolence.

L'effet synergique de ces deux substances est apparemment à la base des effets bénéfiques de l'écorce de magnolia. L'honokiol exerce un effet antianxiété tandis que le magnolol a un effet antidépresseur. Ainsi, avec l'extrait de magnolia, deux objectifs sont atteints : la réduction de l'anxiété et de la dépression pour se sentir mieux émotionnellement et mentalement [17]. L'honokiol a un long passé d'usage traditionnel en Chine dans des formules soulageant l'anxiété sans donner pour autant la sensation d'être drogué.

Dans une récente étude pour déterminer si l'honokiol agissait sur le système nerveux central de manière similaire à celle du Diazépam®, des souris ont été traitées avec du Diazépam® ou avec de l'honokiol avant de courir à travers un labyrinthe. Le groupe d'animaux ayant reçu de l'honokiol était plus relaxé et a terminé son exercice sans qu'aucun changement dans leur activité motrice ou leur tonus musculaire n'ait été remarqué. À l'inverse, les animaux ayant reçu du Diazépam® montraient un certain nombre d'effets secondaires incluant somnolence, perturbation de l'apprentissage et de la mémoire, relaxation musculaire et des symptômes d'un état de manque. Cette étude suggère que l'honokiol risque moins que le Diazépam® d'induire une dépendance physique, une dépression du système nerveux central ou une amnésie lorsqu'il est donné à des doses produisant un effet antianxiété [18].

Un autre test a constaté que l'honokiol prolongeait significativement le temps que les animaux passaient dans le labyrinthe, suggérant un effet antianxiété. Normalement, lorsque des rongeurs sont placés dans un labyrinthe, ils préfèrent se cacher plutôt que de l'explorer, parce qu'ils sont anxieux. Dans ce test, des rats généralement nerveux et craintifs dans un labyrinthe étaient transformés par l'honokiol en rongeurs décontractés qui montraient une calme curiosité en explorant leur environnement. Lorsque l'on a donné aux animaux différentes doses d'honokiol pendant une période de sept jours les effets sont restés les mêmes : aucun changement dans l'activité motrice ou les performances des animaux n'a été observé. Les animaux recevant du Diazépam®, par contre, devenaient dépendants de la même dose, ce qui entravait leurs performances [19].

II.2.5. Effets indésirables et contre indications

A ne pas associer avec la prise de médicaments ou produits calmants, anxiolytiques et antidépresseurs car les effets peuvent s'additionner [9].
Femmes enceintes ou allaitantes, demander conseil à votre médecin car les bourgeons floraux du magnolia renferment du magnone, une lignane phytoestrogénique, et pourraient, théoriquement, avoir un effet abortif [9].

II.3. Valériane

II.3.1. Eléments de botanique

Classification Classique	
Règne	<i>Plantae</i>
Division	<i>Magnoliophyta</i>
Classe	<i>Magnoliopsidia</i>
Ordre	<i>Dipsacales</i>
Famille	<i>Valerianaceae</i>
Genre	<i>Valeriana</i>
Nom Latin	<i>Valeriana officinalis</i>

Nom : Valériane

Originaire de l'Europe et du Nord de l'Asie, la valériane apprécie les climats humides. On la cultive en Europe Centrale et Orientale par semis au printemps. Sa racine et son rhizome sont récoltés au bout de 2 ans, à l'automne. [8].

II.3.2. Constituants

Huile essentielle (jusqu'à 1,4%), dont de l'acétate de bornyle et du bêta-caryophyllène. Elle contient également des valépotriates (iridoïdes) et des alcaloïdes. SomniPhyt 30' renferme 0,42% d'acide valérinique.

II.3.3. Propriétés

Effets principaux :

- sédatif
- relaxant
- soulage les crampes
- antispasmodique
- abaisse la tension artérielle

Les valépotriates sont sédatifs. L'action de la valériane est due à la synergie de plusieurs constituants encore inconnus.

Troubles liés au stress : La valériane tempère l'hystérie cérébrale et nerveuse. Elle traite la plupart des troubles liés au stress. Elle a en générale un effet calmant plutôt qu'un effet sédatif sur le système nerveux.

Anxiété et insomnie : La valériane soulage divers symptômes de l'anxiété, comme les tremblements, la panique, les palpitations et la transpiration. Elle soigne aussi efficacement les insomnies qui sont dues à l'anxiété ou la nervosité.

Décontractant : La valériane détend les muscles des épaules et du cou, et soigne l'asthme, les coliques, l'irritation du côlon, les douleurs menstruelles et les crampes.

Tension artérielle élevée : Associée à d'autres plantes, la valériane soigne l'hypertension due au stress et à l'anxiété [8].

II.3.4. Etudes cliniques sur les propriétés de la Valériane

Insomnie. En Allemagne et en Suisse, des études approfondies ont établi que la valériane favorise et améliore le sommeil, et qu'elle abaisse la tension artérielle [8].

L'effet de la prise unique d'un extrait aqueux de valériane (400mg) a été évalué contre placebo chez 166 volontaires [20]. La perception subjective de la qualité du sommeil par les mauvais dormeurs est significativement améliorée par l'extrait aqueux de valériane et ils estiment s'endormir plus vite. Chez les bons dormeurs, placebo et valériane ne modifient pas de façon différente la perception que ceux-ci ont de la qualité du sommeil.

Cherchant à objectiver ce résultat, les mêmes auteurs ont évalué l'efficacité en se fondant sur l'enregistrement des mouvements. Chez les 8 volontaires ayant des problèmes répétés d'endormissement inclus dans l'étude, la prise unique de 450 mg ou 900 mg d'extrait de valériane diminue sensiblement le temps d'endormissement par rapport au placebo.

L'efficacité de la valériane pour favoriser l'endormissement et améliorer la qualité du sommeil a fait l'objet de nombreuses recherches. La plupart des études indiquent que la valériane est plus efficace qu'un placebo [21-26] et aussi efficace que certains médicaments contre l'insomnie, les effets indésirables en moins [27-28]. Cependant, en 2000, les auteurs d'une synthèse des résultats de neuf essais à double insu avec placebo ont conclu que l'ensemble de la preuve est contradictoire et que ces neuf études n'ont pas toutes la même rigueur méthodologique. Cependant, les auteurs de plusieurs synthèses récentes estiment que l'efficacité de la valériane dans l'amélioration du sommeil est bien documentée [29-31].

Deux études récentes de faible envergure ont été non concluantes. L'une a porté sur trois doses uniques de valériane administrées trois semaines de suite [32], l'autre sur une période d'une semaine [33], ce qui peut expliquer leurs résultats négatifs, car l'effet de la valériane peut prendre de deux à quatre semaines avant de se manifester pleinement. Cependant, au cours d'un essai à double insu mené durant quatre semaines, la valériane n'a pas été plus efficace qu'un placebo. Entièrement effectuée sur Internet, cette étude, publiée en 2005, a porté sur 391 sujets souffrant d'anxiété et d'insomnie : durant 28 jours, 135 d'entre eux ont pris 640 mg d'un extrait de valériane (1 % d'acide valérinique), 121 ont pris un extrait de kava (300 mg de kavalactones), et 135, un placebo [34]. L'amélioration du sommeil et la réduction de l'anxiété ont été substantielles, mais similaires dans les trois groupes.

La valériane est souvent mélangée à de la mélisse ou du houblon, deux autres plantes aux effets calmants. Trois études sur ce type de préparation ont donné des résultats positifs [35-37].

Anxiété, agitation nerveuse. La Commission Européenne, l'ESCOP (European Scientific Cooperative on Phytotherapy) et l'Organisation Mondiale de la Santé reconnaissent l'usage de la valériane pour traiter l'agitation nerveuse et l'anxiété ainsi que les troubles du sommeil qui en découlent. Quelques essais de faible qualité méthodologique ont donné des résultats prometteurs dans les années 1980 et 1990, mais celui sur 391 sujets résumé plus haut n'a pas été concluant, tant au plan de l'anxiété qu'à celui de l'insomnie [34]. Trois essais récents indiquent que la valériane, seule ou combinée à de la mélisse, peut réduire le stress provoqué expérimentalement en laboratoire [38-39].

Troubles du sommeil. 82 personnes âgées avec des troubles du comportement d'origine nerveuse, incluant des difficultés d'endormissement, des difficultés à dormir au cours de la nuit et une fatigabilité rapide due à des troubles du sommeil ont été évaluées dans une étude [40] contrôlée par placebo. Les patients ont reçu un placebo ou six comprimés quotidiennes d'un produit contenant 45 mg d'extrait sec standardisé à 0,05 mg d'acide valérinique et d'acide acétoxyvalérinique. Les sujets étaient évalués en fonction de paramètres objectifs et subjectifs. Les chercheurs ont constaté des améliorations significatives dans la capacité des sujets à s'endormir et à dormir pendant la nuit ainsi qu'une diminution du niveau de fatigue au bout de 14 jours de traitement.

D'autres études en double aveugle ont constaté que la valériane était plus efficace qu'un placebo et aussi efficace que des traitements médicamenteux classiques du sommeil [41-42]. En général, la valériane rend le sommeil plus reposant et l'endormissement plus facile mais n'allonge pas la durée du sommeil. Une autre étude a montré qu'une combinaison de valériane et de citronnelle améliore efficacement la qualité du sommeil lorsqu'elle est prise pendant une période de deux semaines.

II.3.5. Effets indésirables et contre indications

Enfants, femmes enceintes ou allaitantes, demander conseil à votre médecin.

La valériane produit des effets similaires à ceux de médicaments hypnotiques dans le système nerveux central. Des études indiquent un risque de toxicité lorsque l'on prend de la valériane en continu sur des périodes très longues [52]. A ne pas non plus associer avec la prise de calmants, hypnotiques et sédatifs [9].

II.4. Eschscholzia de Californie

II.4.1. Éléments de botanique

Classification Classique	
Règne	<i>Plantae</i>
Division	<i>Magnoliophyta</i>
Classe	<i>Magnoliopsidia</i>
Ordre	<i>Papaverales</i>
Famille	<i>Papaveraceae</i>
Genre	<i>Eschscholzia</i>
Nom Latin	<i>Eschscholzia californica</i>

Nom : Pavot de Californie

Partie utilisée : plante entière.

Plante annuelle ou vivace à fleurs oranges, jaunes, roses ou rouges et à feuilles finement découpées (60 cm de haut). Originaire de l'Amérique du Nord, le pavot de Californie est cultivé comme plante ornementale, de préférence sur les sols sablonneux [8].

II.4.2. Constituants

Toute la plante contient des alcaloïdes, les racines beaucoup plus que les parties aériennes, respectivement 2 à 3 % et 0,5 %. De plus, la fraction alcaloïdique des racines et des parties aériennes n'a pas la même composition.

Citons quelques alcaloïdes de *l'eschscholtzia californica* parmi les plus importants :

- Bisnorargémone et Norargémone (présents également dans *l'Argemone mexicana*),
- Eschscholtzine et Californidine typiques du pavot de Californie. Fumarine et Sanguinarine que l'on trouve dans beaucoup de *papaveraceae* (sanguinarine, chélidoine, argémone).
- Chélérythrine, Chélidonine et Homochélidonine également présents dans la chélidoine.
- Des alcaloïdes du groupe aporphine : Lauroscholtzine, Glaucine.

Autre substance active que contient SomniPhyt 30' : 0,35% de protopine.

II.4.3. Propriétés

Les Indiens d'Amérique utilisaient la sève de cette plante pour ses propriétés **analgésiques**, notamment en cas de douleurs dentaires. Proche parent du pavot somnifère (*Papaver somniferum*), le pavot de Californie a une action tout à fait différente sur le système nerveux central, car il ne s'agit pas d'un narcotique. Au lieu de troubler le comportement du sujet, il normalise ses fonctions psychologiques. Grâce à ses effets légèrement **antispasmodiques**, **sédatifs** et analgésiques, il est prescrit pour soigner les troubles physiques et psychiques des enfants. Il serait également efficace contre l'incontinence nocturne. C'est le « somnifère » prescrit par les phytothérapeutes.

Une étude française a confirmé l'emploi traditionnel du pavot de Californie en montrant que les extraits de la plante sont sédatifs et **anxiolytiques** tout en étant non toxiques [8].

Propriétés : **antinévralgique**, **hypnotique** et sédatif, légèrement antispasmodique.

Usage : énurésie, psoriasis, migraine, névralgie, insomnie, déprime, certaines maladies de peau.

Ses alcaloïdes sont absolument dénués de toxicité et l'usage de la plante ne provoque ni accoutumance ni assuétude. Son usage est toutefois déconseillé chez la femme enceinte dû à la présence de ces alcaloïdes (Eschscholtzine, californidine).

Cette plante est un hypnotique naturel : elle apporte un sommeil réparateur et paisible, supprime les difficultés d'endormissement, les cauchemars et les réveils nocturnes.

Elle est anxiolytique et sédatrice : elle permet aux anxieux et aux nerveux de tous âges de retrouver une vie calme, sans stress. L'*Eschscholzia* est tout indiquée pour soulager les troubles physiques et psychiques des enfants [43].

II.4.4. Etudes cliniques sur les propriétés du pavot de Californie

L'Eschscholtzia californica a été étudié en France par l'équipe du Laboratoire de Pharmacognosie de l'université de Metz : Rolland A., Fleurentin J., Mortier F. et leurs collègues.

Ils ont montré que l'extrait aqueux ou hydro alcoolique du pavot de Californie est, chez la souris :

- Anxiolytique à faible dose avec un effet déshinbiteur.
- Sédatif à plus forte dose ; cet effet calmant est proportionnel à la dose.
- Analogue à un tranquillisant mineur du type benzodiazépine [44].

De plus, *in vitro*, on sait qu'un extrait d'*eschscholzia* :

- est antispasmodique, peut-être à cause de la Protopine, antispasmodique et anticholinergique.
- ralentit le rythme cardiaque.
- certains alcaloïdes sont cytotoxiques, antifongiques, légèrement anti-inflammatoires.

Chez l'homme les essais cliniques confirment en général le pouvoir sédatif, un peu hypnotique et anxiolytique des extraits aqueux ou hydro alcooliques du pavot de Californie. Ils sembleraient aussi légèrement analgésiques.

II.4.5. Effets indésirables et contre indications

Aucun, atoxique. Eviter chez la femme enceinte ou allaitante et le jeune enfant du fait de la présence d'alcaloïdes.

II.5. L-Tryptophane

II.5.1. Définition

Le tryptophane est un acide aminé, qui dans sa configuration lévogyre (L-tryptophane) est l'un des 20 acides aminés constituant des protéines. Dans le code génétique, il est codé par le codon UGG. Il s'agit d'un **acide aminé essentiel**, c'est à dire qu'il doit être apporté par l'alimentation.

Il est aromatique, apolaire et hydrophobe (comme la phénylalanine). Très fragile, il est détruit par les acides minéraux, et ne peut être isolé dans les hydrolysats acides des protéines. C'est un acide aminé contenant un hétérocycle indole qui lui confère de propriétés spectroscopiques d'absorption et de fluorescence dans l'UV. En dehors de son utilisation dans la biosynthèse des protéines, c'est le précurseur d'autres composés importants comme la sérotonine, la mélatonine, la bufoténine, etc [43].

II.5.2. Propriétés

Dans l'organisme humain, le tryptophane est indispensable et représente environ 1% des acides aminés présents dans les protéines (le plus rare des 20 acides aminés). **Le tryptophane est le précurseur de l'hormone du sommeil, la mélatonine.** Certains constituants alimentaires facilitent dans notre organisme la synthèse de sérotonine, neuromédiateur qui régule notre humeur, notre comportement alimentaire et nous prépare au sommeil. Certaines situations physiologiques comme un régime hypocalorique par exemple, peuvent entraîner une baisse de sécrétion de la sérotonine, souvent responsable de stress, de fatigue psychique, de troubles du sommeil. Certains aliments sont riches en tryptophane : œufs, noix de coco, lactosérum ; d'autres en sont pauvres : maïs, carottes, chou.

Dans le cerveau, le tryptophane est hydroxylé par une enzyme et transformé en 5-hydroxytryptophane. Ce 5-HTP est décarboxylé (en présence de vitamine B6) pour donner la sérotonine. Des suppléments de tryptophane et de son métabolite le 5-hydroxytryptophane ou 5-HTP favorisent la sécrétion de sérotonine. Plusieurs études ont établi leur intérêt dans le traitement de la dépression [43].

Un acide aminé essentiel apporté par l'alimentation

Apporté par des aliments riches en protéines, le tryptophane est notamment présent dans la viande, le poisson, les œufs, les produits laitiers, les féculents ou les fruits secs. Il est fragile et est détruit par une cuisson trop prolongée ou une chaleur trop intense.

Le L-tryptophane est l'acide aminé le moins abondant ; une alimentation classique apporte généralement seulement 0,25 g à 1,5 g quotidien de tryptophane. Au niveau hépatique, nous n'avons qu'une réserve très faible en tryptophane ; cet apport quotidien est souvent à la limite des besoins avec comme conséquence une subcarence fréquente en cet acide aminé essentiel.

De plus, cet apport doit être réalisé entre six et huit heures avant le coucher pour que la digestion des protéines soit totale, que le tryptophane soit stocké dans le foie et libéré progressivement dans la circulation.

Par ailleurs, selon les aliments, le tryptophane n'est pas toujours bien absorbé ni utilisé au niveau cérébral. Le cerveau reçoit généralement moins de 1 % du tryptophane ingéré. Pour le cerveau, récupérer cette petite quantité est particulièrement difficile à cause de la barrière hémato-encéphalique. Le rôle de cette dernière est d'empêcher les toxines et même des quantités excessives de nutriments de pénétrer dans le cerveau. Même pour des nutriments essentiels, le passage se révèle parfois très difficile. C'est notamment le cas pour la sérotonine qui ne peut traverser la barrière hémato-encéphalique alors que le tryptophane, son précurseur, peut le faire. Les nutriments doivent être portés à travers la barrière hémato-encéphalique par des molécules de transport. Mais le tryptophane doit partager ces transporteurs avec cinq autres acides aminés : la tyrosine, la phénylalanine, la valine, la leucine et l'isoleucine. Ainsi, par exemple, un excès ou un défaut de tyrosine inhibera le passage du tryptophane.

D'autre part, le tryptophane est utilisé dans l'organisme pour fabriquer différentes protéines. Chez des sujets avec une consommation faible à modérée de vitamine B3, il peut être utilisé par le foie pour en produire au taux coûteux de 60 mg de tryptophane pour 1 à 2 mg de vitamine B3. Chez des personnes déficientes, même légèrement, en vitamine B6, le tryptophane peut être rapidement dégradé en métabolites légèrement toxiques.

II.5.3. Etudes cliniques sur les propriétés du Tryptophane

Précurseur de la sérotonine

Son rôle le plus connu et le plus important est celui de précurseur métabolique du neurotransmetteur sérotonine. De nombreuses études montrent qu'une élévation des concentrations de tryptophane dans le cerveau a pour résultat une augmentation de la libération de sérotonine. Celle-ci joue un rôle essentiel dans la régulation de l'humeur, de l'anxiété, de l'appétit et du sommeil.

D'autres neurotransmetteurs et produits chimiques du système nerveux central, comme la mélatonine, la dopamine, la norépinephrine et la bêta-endorphine, voient leurs niveaux augmenter avec l'administration de tryptophane par voie orale.

Il existe peu de données liant le tryptophane à la modulation du système endocrinien. Ses effets sur les niveaux de cortisol sont inégaux.

L'administration de tryptophane par voie intraveineuse stimule la sécrétion de prolactine et d'hormone de croissance mais aucune association semblable n'a été testée par voie orale [52].

Mécanisme de conversion en sérotonine

La sérotonine – ou hydroxytryptomine (5-HT) – a été identifiée pour la première fois il y a plus de 50 ans et, depuis, les scientifiques lui découvrent sans arrêt un nouvel intérêt, une nouvelle fonction dans l'organisme.

Des études ont montré que la sérotonine joue un rôle primordial dans la dépression, l'humeur, l'anxiété, le sommeil, le contrôle de l'appétit, la mémoire, l'apprentissage, la régulation de la température, le comportement sexuel, les hallucinations, les fonctions cardio-vasculaires, les contractions des muscles squelettiques, la régulation des hormones endocriniennes, la coagulation du sang et la motilité du système gastro-intestinal [45].

C'est dans les années 1970 que l'on a pris conscience du rôle important de la sérotonine pour la dépression. Chez de nombreuses personnes souffrant de dépression, on avait observé de faibles niveaux d'un métabolite de la sérotonine, l'acide 5-hydroxyindoleactique (5-HIAA), dans le liquide entourant le cerveau et la moelle épinière. Cela pouvait signifier que le cerveau ne produisait pas ou ne métabolisait pas des quantités normales de sérotonine [46].

Des chercheurs ont également constaté que les personnes qui tentaient de se suicider avaient des niveaux anormalement bas de 5-HIAA. Ces données suggéraient qu'une déficience en sérotonine pourrait en fait prédisposer certaines personnes au suicide [47].

On a également montré que la sérotonine joue un rôle important dans les comportements agressifs.

Le L-tryptophane favorise l'endormissement

La capacité du tryptophane à favoriser l'endormissement a été décrite pour la première fois en 1962 [48]. Le tryptophane a alors été abondamment utilisé comme traitement chez des sujets ayant des difficultés à s'endormir.

Près de 50 études ont testé le tryptophane comme somnifère. Bien que les résultats soient variables, un consensus a été établi : le tryptophane peut être un somnifère efficace dans certaines circonstances. Alors qu'il est inefficace comme somnifère standard dans des cas d'insomnie sévère, il

peut diminuer de près de moitié le temps d'endormissement dans des cas d'insomnie légère et cela même à de faibles doses (250 mg).

Dépression saisonnière

Durant la période qui précède et qui suit le solstice d'hiver, les journées sont plus courtes et le soleil brille plus souvent par son absence. Chez certaines personnes, cette période de grisaille entraîne une véritable dépression : la dépression saisonnière. Comme elle résulte d'un manque de lumière, il suffit généralement de la traiter par photothérapie.

Quelques études, dont certaines avec placebo, ont démontré qu'on réactivait les symptômes chez des patients souffrant de dépression saisonnière lorsqu'on supprimait le L-tryptophane de leur alimentation au moment où ceux-ci étaient en rémission (durant l'été ou après une photothérapie). Par la suite, une étude a indiqué qu'une supplémentation quotidienne avec 4 à 6 g de L-tryptophane répartis en plusieurs doses était aussi efficace que la photothérapie [49] et plus efficace qu'un placebo dans le traitement de la dépression saisonnière [50].

Le traitement pendant quatre semaines avec du tryptophane (2 g deux fois par jour, augmenté à 2 g trois fois par jour en l'absence de réponse) a été comparé à la photothérapie (10 000 lux pendant 30 minutes chaque jour le matin). Au bout de 7 semaines, des réponses identiques ont été observées dans les deux groupes de patients. Cependant, lorsque la photothérapie a été interrompue, les patients ont rapidement rechuté alors que cela a pris plus de temps pour ceux ayant pris du tryptophane. Des résultats similaires ont été obtenus avec la photothérapie ou le tryptophane chez 14 patients souffrant de dépression saisonnière [51]. On leur a donné 1 000 mg de tryptophane trois fois par jour en plus de les exposer 30 minutes par jour, le matin, à une lampe à large spectre d'intensité lumineuse de 10 000 lux. Une amélioration significative a été obtenue chez 9 d'entre eux.

Le L-tryptophane, un antidépresseur naturel

Parmi les nombreuses études cliniques publiées depuis les années 1970 et portant sur l'utilisation du tryptophane dans la dépression, celles utilisant des doses modérées (1 à 3 g/j) ont souvent eu de meilleurs résultats que celles avec des doses plus importantes (6 à 9 g/j). Cela est dû à la tryptophane pyrrolase (TP), une enzyme hépatique. Cette enzyme joue un rôle clé dans les voies normales de dégradation du tryptophane hépatique.

La TP est activée par au moins deux facteurs. Le premier est l'hormone du stress, le cortisol, produit par les glandes surrénales. Il est libéré en réponse à un stress chronique incessant que l'on ne peut ni fuir ni combattre. Le cortisol est fréquemment élevé dans des cas de dépression, insomnie et obésité, pour lesquels le tryptophane et la sérotonine peuvent se révéler utiles. Ainsi, prendre du tryptophane dans des conditions de cortisol élevé par le stress ne pourrait fournir que peu de sérotonine supplémentaire dans le cerveau en raison de l'activation de la TP par le cortisol.

Le second est l'augmentation de la consommation de tryptophane. Le TP utilise la voie de la kynurénine, la principale voie de dégradation du tryptophane. Une consommation significativement plus importante de tryptophane élève donc automatiquement l'activité de la TP. À nouveau, l'activité hépatique de la TP étant significativement augmentée, du tryptophane supplémentaire ne se traduira pas forcément par une augmentation de la sérotonine cérébrale.

Ainsi, la plus faible dose de tryptophane qui soulage efficacement les symptômes de déficience de sérotonine est aussi la plus efficace. Des études cliniques montrent qu'un supplément de 500 à 1 500 mg de tryptophane, pris au coucher de façon régulière, est suffisant pour soulager les problèmes de déficience de sérotonine [52].

II.5.4. Effets indésirables et contre indications

Femmes enceintes et allaitantes, demander conseil à votre médecin.
Eviter l'association avec des antidépresseurs.

II.6. L-Glutamine

II.6.1. Définition

La glutamine est l'un des 20 acides aminés du code génétique. Sa chaîne latérale est un amide ; on l'obtient en remplaçant la chaîne latérale hydroxyle de l'acide glutamique par une amine. Ceci en fait un acide aminé polaire non chargé et hydrophile.

Génétiquement parlant, la glutamine est codée par les codons d'ARN CAA et CAG. Son abréviation en trois lettres est Gln, son abréviation en une lettre est Q.

II.6.2. Propriétés

Tout comme les autres acides aminés, la glutamine joue un rôle biochimique important en tant que constituant des protéines. Elle est également un élément crucial de la métabolisation de l'azote : l'ammoniac formée par la fixation de l'azote est assimilé en composé organique par la conversion de l'acide glutamique en glutamine. L'enzyme qui permet cette conversion s'appelle la glutamine synthétase. De plus, la glutamine peut être utilisée comme donneur d'azote dans les biosynthèses de nombreux composés, y compris d'autres acides aminés, les purines et les pyrimidines.

Étant donné qu'elle peut être synthétisée à partir de l'acide glutamique, la glutamine n'est pas un acide aminé essentiel.

La glutamine sert comme supplément dans l'alimentation des assidus de musculation, ainsi que comme traitement des **crampes musculaires** chez les personnes âgées. Elle permet entre autres une **meilleure récupération lors d'efforts physiques importants** (sports de force, etc..) et participe à la **reconstruction du tissu musculaire endommagé**. Elle prévient également le **syndrome du surentraînement**.

Principales fonctions de la glutamine et de l'acide glutamique :

- ils donnent naissance à une substance qui participe à la fabrication d'énergie et à la respiration cellulaire.
- Ils interviennent dans la synthèse d'un autre acide aminé, la Lysine.
- Ils participent à la synthèse de l'ADN, support du code génétique.
- Dans le cerveau, ils permettent la synthèse d'un neurotransmetteur important, le GABA (acide gamma-aminobutyrique), lequel exerce un effet calmant sur l'organisme.
- Ils sont responsables de la libération de l'hormone de croissance par l'hypophyse. Cette hormone stimule la croissance des tissus musculaires en augmentant l'incorporation des acides aminés pour la synthèse des protéines. Elle favorise aussi la lipolyse, donc la combustion des tissus gras [55].

II.6.3. Etudes cliniques sur les propriétés de la Glutamine

À l'heure actuelle, des études sont toujours menées sur les conséquences néfastes potentielles d'une absorption excessive de glutamine, toujours sans résultats probants. Cependant sa consommation est supposée saine car elle peut servir à remplir les réserves d'acides aminés qu'une séance d'exercice physique aurait pu vider. C'est pourquoi elle est souvent prescrite aux personnes faisant un jeûne, ou souffrant d'un traumatisme physique, d'un système immunitaire défaillant ou d'un cancer.

De plus, certaines études récentes ont été réalisées pour mieux connaître les effets et les propriétés de la glutamine, et celles-ci font apparaître un lien entre une alimentation riche en glutamine et des effets bénéfiques sur les intestins. La glutamine permettrait notamment d'améliorer l'entretien des fonctions de la paroi intestinale, de la prolifération de la flore intestinale, ainsi que la différenciation cellulaire et une réduction des infections. Il semblerait que ces propriétés soient dues au fait que la vitesse d'extraction de la glutamine soit plus élevée que celle des autres acides aminés, et donc le meilleur choix pour l'amélioration des conditions du transit intestinal [53].

Ces résultats ont été découverts après comparaison de la concentration en plasma des intestins entre des régimes riches et pauvres en glutamine. Pourtant, bien qu'il semblerait que la glutamine ait des propriétés « nettoyantes », on ne sait pas encore jusqu'à quel point elle aurait des avantages thérapeutiques à cause des grandes variations de concentration en glutamine des aliments [53].

En outre, la glutamine est réputée pour ses divers effets sur l'accélération de la guérison après une opération chirurgicale. Les temps de convalescence après une opération de chirurgie abdominale sont réduits si l'on nourrit le patient par intraveineuse avec des mélanges contenant de la glutamine. Les essais en clinique semblent avoir montré que les patients soumis à ce genre de régime, comparés à ceux qui n'avaient pas de glutamine, présentent notamment un meilleur équilibre en azote, une amélioration de la génération des cysteinyl-leucotriènes par les granulocytes, une amélioration de la restauration des leucocytes et de la perméabilité intestinale, le tout sans effets secondaires apparents [54].

II.6.4. Effets indésirables et contre indications

Femmes enceintes et allaitantes, demander conseil à votre médecin.
Aucune contre-indication connue.

II.7. Millepertuis

II.7.1. Eléments de botanique

Classification Classique	
Règne	<i>Plantae</i>
Division	<i>Magnoliophyta</i>
Classe	<i>Magnoliopsidia</i>
Ordre	<i>Theales</i>
Famille	<i>Clusiaceae</i>
Genre	<i>Hypericum</i>
Nom Latin	<i>Hypericum perforatum</i>

Nom : Millepertuis, herbe de la Saint-Jean

Originaire d'Europe, le millepertuis pousse dans de nombreuses régions tempérées du monde. On le cultive par semis au printemps ou par division du rhizome en automne. Les sommités fleuries sont récoltées au milieu de l'été [8].

II.7.2. Constituants

Composés phénoliques (hyperforine), naphthodianthrone (hypéricine : 0,3% contenu dans SomniPhyt 30'), flavonoïdes, proanthocyanines, huile essentielle [8].

II.7.3. Propriétés

- antidépresseur
- anxiolytique
- antiviral
- antioxydant
- cicatrisant
- anti-inflammatoire

Nervosité. Cette plante est un excellent remède en cas de troubles nerveux. On l'emploie depuis longtemps en raison de ses effets toniques sur les états anxieux qui provoquent tensions, insomnies et dépressions.

Troubles de la ménopause. Il traite les affections liées aux modifications hormonales, comme la fatigue.

Propriétés toniques. Cette plante est un tonique hépatique et biliaire efficace.

Cicatrisant. Son huile est un excellent antiseptique. Par voie externe, elle cicatrise plaies et brûlures, et soulage maux de dents, crampes et névralgies. Par voie interne, elle calme inflammations de l'estomac et ulcères gastriques [8].

Le millepertuis contient de nombreux composés possédant une activité biologique mais les principes actifs antidépresseurs n'ont pas été identifiés. Toutefois, les patients souffrant de grave dépression possèdent des symptômes reflétant des altérations des neurotransmetteurs amines du cerveau, en particulier, la norépinéphrine, la sérotonine, et/ou la dopamine. La plupart des médicaments antidépresseurs efficaces augmentent la disponibilité synaptique de ces neurotransmetteurs : leur action primaire étant le blocage de la réassimilation des amines ou l'inhibition de la monoamine oxydase (MAO), qui catalyse la dégradation des neurotransmetteurs des amines [64].

Deux métabolites actifs, l'*hyperforine* et l'*hypéricine*, sont présents dans l'extrait de millepertuis. Certains auteurs pensent que l'hypéricine serait responsable des interactions médicamenteuses et des effets secondaires alors que l'hyperforine serait responsable des effets antidépresseurs. D'autres soutiennent que les deux molécules agissent en synergie contre les états de déprime. Les résultats d'une étude récente sur l'action de l'hyperforine ont montré l'inhibition significative de réassimilations diverses : chacune d'entre elles représenterait l'activité antidépressive de l'extrait. Les neurotransmetteurs seraient la norepinephrine, la dopamine, le GABA et la sérotonine. Il faut noter qu'il n'existe aucun médicament capable d'agir sur ces systèmes d'assimilation, faisant du millepertuis un antidépresseur unique [65].

II.7.3. Etudes cliniques sur les propriétés du millepertuis

L'ESCOP et la Commission E reconnaissent l'usage du millepertuis pour le traitement des troubles psychosomatiques, des états dépressifs, de l'anxiété et de l'agitation nerveuse. L'OMS reconnaît la plante pour le traitement de la dépression légère à modérée. La Commission E reconnaît également l'efficacité de l'huile de millepertuis pour traiter la dyspepsie et, en application externe, pour

soigner les contusions, les douleurs musculaires et les brûlures au premier degré : ces usages traditionnels n'ont cependant pas été confirmés par des données scientifiques.

Dépression légère à modérée. En 1996, les auteurs d'une synthèse de 27 études cliniques portant sur 2 291 sujets concluaient à l'efficacité du millepertuis pour traiter la dépression clinique légère ou modérée [56]. Par la suite, une synthèse publiée en 2000 a également conclu que le millepertuis était plus efficace qu'un placebo, mais que les données manquaient pour établir une efficacité similaire à celle des antidépresseurs classiques [57].

Une méta-analyse publiée en 1996 portant sur 1 757 patients atteints de dépression légère à modérée a évalué 23 essais randomisés : 15 ont été réalisés contre placebo et 8 contre antidépresseurs. Cette analyse montre qu'une dose de 900 mg/j d'extrait hydroalcoolique de la partie aérienne séchée, pris par voie orale, possède une activité significativement supérieure au placebo et est aussi efficace que les antidépresseurs médicamenteux. De plus, les effets secondaires sont moins nombreux avec l'extrait : 20 % des patients traités par l'extrait de millepertuis contre 53 % de ceux traités par les antidépresseurs médicamenteux ont subi des effets secondaires. L'une des études, randomisée en double aveugle, a porté sur 102 patients dépressifs pendant 4 semaines. L'extrait d'*Hypericum perforatum* (300 mg, 3 fois/j) a été comparé avec la maprotiline (25 mg, 3 fois/j). L'efficacité a été évaluée selon l'échelle de dépression d'Hamilton (HAMD), de Von Zerssen (D-S) et l'échelle d'Impression Clinique Globale (CGI). Le score total de l'HAMD a baissé d'environ 50 % au cours des 4 semaines pour les 2 groupes. Les principales valeurs de l'échelle de D-S et de la CGI ont montré des résultats similaires [66].

Une étude de 4 semaines a porté sur l'efficacité et l'acceptation d'un traitement par l'extrait d'*Hypericum perforatum* à une dose de 900 mg/j. Les résultats des 3 250 patients (76 % de femmes et 24 % d'hommes) ont été normalisés. Les patients étaient âgés de 20 à 90 ans (moyenne de 51 ans). 49 % des patients souffraient de dépression légère, 46 % de dépression intermédiaire et 3 % d'une dépression sévère. Pour environ 30 % des patients, la situation s'est normalisée ou améliorée durant la thérapie.

De 2001 à 2005, les essais cliniques se sont poursuivis et quatre méta-analyses ont été publiées. Trois d'entre elles ont confirmé que la plante est plus efficace qu'un placebo en cas de dépression légère à modérée et qu'elle l'est autant que les antidépresseurs de synthèse, tout en provoquant moins d'effets indésirables que ces derniers [58-60]. Un essai publié par la suite (mars 2005) aussi conclu à l'efficacité équivalente de la fluoxétine (Prozac®) et d'un extrait de millepertuis [61]. Des chercheurs britanniques ont cependant remis en question l'efficacité du millepertuis, sur la base d'une méta-analyse publiée en 2004 [62]. Les antidépresseurs auxquels on a comparé le millepertuis au cours des essais cliniques comprennent aussi bien ceux du type fluoxétine (Prozac®), sertraline (Zoloft®) et paroxétine (Paxil®) que les médicaments de type plus ancien comme l'imipramine.

Dépression grave. À ce chapitre, les études ont donné des résultats contradictoires. Les auteurs d'une méta-analyse publiée en avril 2005 ont scruté 12 études et ont conclu que l'effet du millepertuis était minimal [59]. Cependant, par la suite, une étude à double insu comparant un extrait de millepertuis à la paroxétine (Paxil®) [63] a donné des résultats positifs au chapitre de la dépression modérée à grave.

Des **effets indésirables** ont été mentionnés pour 2,4 % des patients et 1,5 % ont arrêté le traitement. Les rares effets secondaires ont été des irritations gastro-intestinales (0,6 %), des réactions allergiques (0,5 %), une fatigue (0,4 %) et une agitation (0,3 %) [67].

En respectant les contre-indications, l'extrait d'*Hypericum* peut donc être utilisé pratiquement sans risque comme antidépresseur dans le traitement des dépressions légères à modérées avec des doses habituelles de 300 mg, 3 fois/j.

II.7.4. Effets indésirables et contre indications

Le millepertuis peut provoquer des **interactions médicamenteuses**. Il faut ainsi éviter de prendre simultanément avec l'extrait de millepertuis des médicaments antidépresseurs tricycliques, inhibant la réassimilation de la sérotonine (SSRI) ou contenant des inhibiteurs de la monoamine oxydase (MAO).

L'extrait de millepertuis **diminue également l'efficacité de certains médicaments** comme la digoxine, la ciclosporine, la théophylline, la pilule contraceptive et certains antiviraux prescrits dans le cas du SIDA. Testé auprès de ruminants, l'extrait de millepertuis induirait une **photosensibilisation**.

Cependant, il faudrait des doses 30 à 50 fois plus élevées que celle habituellement recommandée (300 mg, 3 fois/j). En parallèle avec la prise d'extrait de millepertuis, il est toutefois recommandé d'éviter un traitement aux UV, de s'exposer trop longtemps au soleil (particulièrement pour les personnes ayant la peau claire ou ayant des antécédents de photosensibilité) ainsi que les médicaments induisant une photosensibilité.

II.8. Mélatonine

II.8.1. Définition

La mélatonine, souvent dénommée hormone du sommeil, est l'hormone centrale de régulation des rythmes chronobiologiques, et d'un certain point de vue, de pratiquement l'ensemble des sécrétions hormonales, chez l'homme, chez tous les mammifères et semble-t-il chez la plupart des espèces animales complexes.

Cette neurohormone est synthétisée à partir d'un neurotransmetteur, la sérotonine, qui dérive elle-même du tryptophane, un acide aminé essentiel. Elle est sécrétée par la glande pinéale (dans le cerveau) en réponse à l'absence de lumière et peut aussi être extraite de nombreuses plantes, par exemple le riz.

Elle est considérée par certains biochimistes comme une hormone primordiale, car elle régule la sécrétion de la plupart des hormones humaines (paracrines et endocrines). La mélatonine produite dans la glande pinéale agit comme une hormone endocrine car elle diffuse dans le sang, alors que la mélatonine produite par la rétine agit comme une hormone paracrine.

La mélatonine augmenterait la libido (chez les rats de sexe masculin) par un antagonisme des récepteurs de la sérotonine de type 5-HT(2A) [68].

La biosynthèse de mélatonine se décompose en deux temps, en effet, la mélatonine provient de la transformation du tryptophane, puis de la modification nocturne de sérotonine.

II.8.2. Propriétés

La mélatonine est un puissant antioxydant qui peut facilement passer les parois cellulaires ou la barrière hémato-encéphalique. Contrairement aux autres antioxydants (comme la vitamine C), la mélatonine est versatile, et une fois oxydée, elle ne peut pas être réduite directement pour retrouver son état initial [43].

Associée au calcium, la mélatonine peut également aider à la réponse immunitaire des Lymphocytes T. Son utilisation médicale pour augmenter la réponse est soumise à controverse puisqu'elle favoriserait également les maladies auto-immunes [43].

La mélatonine est une hormone produite par la glande pinéale (également appelée épiphyse). La sécrétion de mélatonine est inhibée durant le jour et stimulée durant la nuit, le maximum étant atteint entre 2 heures et 5 heures du matin, d'où ses autres noms : hormone du sommeil ou hormone de l'obscurité. Par l'intermédiaire de la mélatonine, l'épiphyse informe le cerveau sur les durées relatives des heures d'obscurité et d'éclairage sur une période de 24 heures (cycle circadien), mais aussi pendant toute l'année (cycle saisonnier) [9].

Synthèse diurne constitutive

La sérotonine est synthétisée de façon constitutive le jour. Elle provient de la transformation du tryptophane faisant intervenir deux enzymes. Tout d'abord, le tryptophane est transformé en 5-hydroxytryptophane par l'enzyme tryptophane hydroxylase (TH). Le 5-hydroxytryptophane subit ensuite une autre modification par l'enzyme aminoacide aromatique décarboxylase (AA-DC) pour donner la sérotonine. La sérotonine est stockée dans la glande pinéale (ou épiphyse) au fur et à mesure de sa synthèse. La TH est une enzyme mitochondriale. C'est l'enzyme limitante de la production de sérotonine.

Synthèse nocturne régulée

La nuit, la sérotonine est sécrétée et l'enzyme arylalkylamine-N-acétyltransférase (AA-NAT) catalyse sa dégradation en N-acétylsérotonine (ou N-acétyl-5 hydroxytryptamine). Ce composé est ensuite transformé en mélatonine (ou N-acétyl-5 méthoxytryptamine) grâce à l'enzyme hydroxyindole-O-méthyltransférase (HIOMT). L'AA-NAT est une enzyme photosensible et son activité est dépendante de la quantité de sérotonine. Elle est l'enzyme limitante de la production de mélatonine.

II.8.3. Etudes cliniques sur les propriétés de la mélatonine

La sécrétion nocturne de mélatonine est impliquée dans le déclenchement du sommeil. Elle est donc utilisée depuis quelques années, dans certains pays, pour soigner les **troubles du sommeil** (insomnies des personnes âgées, ou le décalage horaire).

Aux Etats-Unis, au Canada ou même en Suisse, par exemple, la mélatonine est en vente libre.

Les doses suggérées sont cependant très élevées. Victor Herbert, M.D., J.D., de la Mt. Sinai School of Medicine, passe en revue plusieurs études du Massachusetts Institute of Technology qui montrent que les suppléments de mélatonine en vente libre contiennent de 3 à 10 fois plus de cette hormone qu'il n'est nécessaire pour augmenter la qualité du sommeil [69]. Ces hautes doses peuvent même être contre-productives : Lewy et collègues apportent un soutien expérimental à l'idée, déjà répandue, que des doses élevées de mélatonine peuvent exercer une action qui se propage à des phases qui ne sont pas des phases de réponse à la mélatonine ("too much melatonin may spill over onto the wrong zone of the melatonin phase-response curve") [70]. Dans cette étude, 0,5 mg de mélatonine a été efficace, mais pas 20 mg (40 fois plus).

Sur un plan pratique, 0,3 mg (= 300 µg) représente une dose quotidienne suffisante pour recaler un rythme circadien déphasé; cela implique que la mélatonine, pour ceux qui peuvent se la procurer, est beaucoup plus abordable qu'on aurait pu le penser. Contrairement à un médicament de type somnifère, l'action de la mélatonine n'est pas systématiquement immédiate (l'effet pouvant se faire sentir après 3 à 4 semaines de prescription) et ne présente **pas d'effets secondaires** comme l'accoutumance.

Décalage horaire. Les auteurs d'une synthèse publiée en 2002 ont scruté les résultats de neuf essais cliniques avec placebo et ont conclu qu'elle était efficace pour prévenir ou réduire les effets du décalage horaire [71]. L'efficacité du traitement est plus prononcée lorsqu'on voyage vers l'est en traversant cinq fuseaux horaires ou davantage. Il est très important de prendre la mélatonine au bon moment, sinon les effets du décalage horaire pourraient s'accroître.

Les auteurs d'une méta-analyse publiée en 2006 ont pour leur part conclu que la mélatonine ne soulageait pas les troubles du sommeil reliés au décalage horaire [72]. Cependant, leur travail a été critiqué, notamment parce qu'ils n'ont pas inclus plusieurs études concluantes dans leur analyse [73].

Insomnie. Deux méta-analyses récentes (2005) se sont penchées sur l'efficacité de la mélatonine sur le sommeil de personnes souffrant d'insomnie, mais n'ayant pas d'autres problèmes de santé. Dans la première, les auteurs ont scruté 17 études (284 sujets en tout) : ils ont conclu que la prise de mélatonine réduit légèrement le délai avant de s'endormir (temps de latence) et augmente de façon modérée la qualité et la durée du sommeil [74]. La seconde méta-analyse, basée sur 14 études (279 sujets en tout), conclut que la mélatonine réduit le temps de latence, notamment chez les personnes qui ont de la difficulté à s'endormir, mais que son effet sur l'insomnie n'est pas clairement établi [75].

Une troisième méta-analyse a été publiée en 2006. Les auteurs ont scruté les essais ayant porté sur des personnes souffrant d'insomnie secondaire, c'est-à-dire une insomnie provoquée par une maladie : troubles du développement chez les enfants, schizophrénie ou maladie d'Alzheimer, par exemple [72]. Sur la base de neuf études regroupant 279 participants, les auteurs concluent que la mélatonine n'a pas d'effet sur l'insomnie secondaire. Leurs conclusions ont cependant été critiquées, notamment au chapitre des doses utilisées au cours des essais. Il semble que dans certains types d'insomnie secondaire, l'utilisation de faible dose (0,5 mg par jour plutôt que 5 mg) soit plus efficace [73]. Notez cependant que la supervision d'un médecin est nécessaire avant d'entreprendre un traitement avec la mélatonine lorsque l'insomnie est causée par une maladie.

Selon une synthèse publiée en 2001, les résultats de six essais indiquent que la mélatonine peut réduire le temps de latence chez les personnes âgées et améliorer légèrement la qualité du sommeil, notamment chez celles qui prennent des benzodiazépines et celles dont le taux de mélatonine est bas [76].

En ce qui concerne les effets de la mélatonine sur la qualité du sommeil des personnes qui travaillent de nuit, les résultats sont généralement décevants, au mieux, modestes [72, 77-79].

Aux États-Unis, la mélatonine a un statut de médicament orphelin pour le traitement des troubles du sommeil liés à un dérèglement des rythmes circadiens chez les aveugles [80].

Migraines et maux de tête. Il existe une hypothèse à l'effet que la migraine ainsi que certains maux de tête soient causés ou déclenchés par un dérèglement des rythmes circadiens. Des chercheurs croient que la mélatonine serait utile dans de tels cas [81,82]. Des données préliminaires indiquent que la mélatonine pourrait soulager la céphalée de Horton [83,84] et la migraine [85].

Ménopause. Selon une étude publiée en 2005 et portant sur 139 femmes, la prise de 3 mg par jour de mélatonine durant 6 mois a réduit la dépression associée à la périménopause et à la ménopause [86]. Une étude antérieure menée par le même groupe de chercheurs italiens avait donné des résultats similaires [87].

II.8.4. Effets indésirables et contre indications

La mélatonine est a priori non toxique et sans effet secondaire connu, excepté la somnolence, si prise à haute dose. La mélatonine exogène n'affecte normalement pas sa sécrétion endogène, à court ou moyen terme. Toutefois, la prise de mélatonine associée à un inhibiteur des monoamine oxydases (IMAO) peut provoquer une overdose car les IMAO inhibent la métabolisation de la mélatonine par l'organisme.

Une étude du département de nutrition de l'université Andrews indique que certains comprimés de mélatonine contiendraient jusqu'à 10 fois la dose nécessaire pour provoquer l'effet physiologique sur le niveau de mélatonine dans le sang pour améliorer le repos nocturne. Selon cette étude, à ces fortes doses, la mélatonine pourrait provoquer des migraines et des sautes d'humeur et déstabiliser l'équilibre hormonal de l'organisme (voir Usage médical, supra).

II.9. Vitamine B6

II.9.1. Définition

La vitamine B6 (ou pyridoxine) est une vitamine hydrosoluble assurant une bonne communication entre les neurones.

La pyridoxine est une vitamine dite « essentielle », car l'organisme ne sait pas la fabriquer et ne la stocke pas : le corps doit donc la puiser chaque jour dans les aliments dans lesquels elle est présente sous différentes formes : pyridoxine, pyridoxal et pyridoxamine. Sa forme active dans l'organisme est nommée pyridoxal-5-phosphate ou PLP.

Elle est le précurseur du pyridoxal phosphate (PALP), coenzyme essentiel au métabolisme des acides aminés.

Elle est présente en quantités remarquables dans les volailles, les foies (boeuf, agneau, veau), la morue, le saumon, le germe de blé [43].

II.9.2. Propriétés

Les principales fonctions de la vitamine B6 :

- elle intervient dans le métabolisme des acides aminés et des protéines.
- elle est nécessaire à l'assimilation du magnésium et à la transformation du tryptophane en vitamine B3.
- elle intervient dans le métabolisme des stéroïdes et de l'hémoglobine.
- elle entre dans la synthèse de la kératine (en association avec le zinc et la vitamine A), indispensable à la santé de la peau et des phanères.
- elle joue un rôle important dans tous les symptômes liés au syndrome prémenstruel et à la grossesse (nausées).
- elle est utile contre certains troubles nerveux et cutanés (acné).
- elle aide à équilibrer les diabètes de type 2, en intervenant dans le métabolisme du glycogène.
- elle stimule le système immunitaire en général.

II.9.3. Effets indésirables et contre indications

Aucune connue.

Partie III : méthode de préparation du produit fini

- Formule de fabrication
- Procédé de fabrication
- Contrôle de qualité en cours de fabrication
- Spécifications du matériel utilisé
- Validation du procédé

Documents disponibles sur simple demande.

Bibliographie

1. <http://www.sommeilsante.asso.fr/inform.html>
2. Billiard M. : Le sommeil normal et pathologique, Ed. Masson, Paris, 1998 (2ème édition).
3. Navelet Y., Ferrari P. : Troubles du sommeil, Psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, Ed. Médecine - Sciences, Flammarion, Paris, 1993, 8, 54-65.
4. N° Spécial de la Revue du Praticien, 1996, 46, 2404-2452
5. <http://www.pratique.fr/sante/forme/em24c03.htm>
6. Kahn RS, Westenberg HG, Verhoeven WM, Gispen-de Wied CC, Kamerbeek WD. Effect of a serotonin precursor and uptake inhibitor in anxiety disorders; a double-blind comparison of 5-hydroxytryptophan, clomipramine and placebo. Int Clin.
7. Laboratoire de Rhumatologie appliquée : http://www.labrha.com/news_detail.aspx?news_id=23
8. Encyclopédie des plantes médicinales : identification, préparation, soins. 2001, Larousse.
9. <http://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements>
10. Mantani N, Hisanaga A, et al. Four cases of panic disorder successfully treated with Kampo (Japanese herbal) medicines: Kami-shoyo-san and Hange-koboku-to. Psychiatry Clin Neurosci. 2002 Dec;56(6):617-20.
11. Hisanaga A, Itoh T, et al. A case of sleep choking syndrome improved by the Kampo extract of Hange-koboku-to. Psychiatry Clin Neurosci. 2002 Jun;56(3):325-7.
12. Luo L, Nong Wang J, et al. Antidepressant effects of Banxia Houpu decoction, a traditional Chinese medicinal empirical formula. Ethnopharmacol. 2000 Nov;73(1-2):277-81.
13. Kuribara H, Kishi E, et al. The anxiolytic effect of two oriental herbal drugs in Japan attributed to honokiol from magnolia bark. J Pharm Pharmacol. 2000 Nov;52(11):1425-9.
14. Xu Q, Yi LT, Pan Y, Wang X, Li YC, Li JM, Wang CP, Kong LD. Antidepressant-like effects of the mixture of honokiol and magnolol from the barks of Magnolia officinalis in stressed rodents. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2008 Apr 1;32(3):715-25. Epub 2007 Nov 28.
15. Kuribara H. et al., The anxiolytic effect of two oriental herbal drugs in Japan attributed to honokiol from magnolia bark, J. Pharm. Pharmacol., 2000 Nov, 52(11) : 1425-9.
16. Maruyama Y. et al., Identification of magnolol and honokiol as anxiolytic agents in extract of saiboku-to, an oriental herbal medicine, J. Nat. prod 1998 J ; 61(1) : 135-8.
17. Nakazawa T. et al., Metabolites of orally administered magnolia officinalis extract in rats and man and its antidepressant-like effects in mice, J. Pharm. Pharmacol., 2003.
18. Kuribara H. et al., Honokiol, a putative anxiolytic agent extracted from magnolia bark, has no diazepam-like side effects in mice, J. Pharm. Pharmacol., 1999 Jan, 51 (1) ; 97-103.
19. Kuribara H. et al., Behavioural pharmacological characteristics of honokiol, an anxiolytic agent present in extract of magnolia bark, evaluated by an elevated plus-maze test in mice, J. Pharm. Pharmacol., 1998 Jul, 50(7) : 819-26.
20. Leathwood, P.D., Chauffard, F., Heck, E. et Munoz-Box, R. (1982). Aqueous extract of valerian root (*Valeriana officinalis* L.) improves sleep quality in man, Pharmacol. Biochem., Behav., 17, 65-71.
21. Leathwood PD, Chauffard F, et al. Aqueous extract of valerian root (*Valeriana officinalis* L.) improves sleep quality in man. Pharmacol Biochem Behav 1982 Jul;17(1):65-71.
22. Kamm-Kohl AV, Jansen W, Brockmann P. Modern valerian therapy for nervous disorders in old age [translated from German]. Med Welt. 1984;35:1450 -1454. Étude citée dans : Natural Standard (Ed). Herbs & Supplements - Valerian, Nature Medicine Quality Standard. [Consulté le 15 novembre 2005]. www.naturalstandard.com
23. Vorbach EU, Gortelmeyer R, Bruning J. Therapy for insomniacs: effectiveness and tolerance of valerian preparations [translated from German]. Psychopharmacotherapy. 1996;3:109 -115. Étude citée dans : Natural Standard (Ed). Herbs & Supplements - Valerian, Nature Medicine Quality Standard. [Consulté le 15 novembre 2005]. www.naturalstandard.com
24. Donath F, Quispe S, et al. Critical evaluation of the effect of valerian extract on sleep structure and sleep quality. Pharmacopsychiatry. 2000 Mar;33(2):47-53.
25. Herera-Arellano A et al. Polysomnographic evaluation of the hypnotic effect of *Valeriana edulis* standardized extract in patients suffering from insomnia. Planta Med. 2001 Nov;67(8):695-9.
26. Francis AJ, Dempster RJ. Effect of valerian, *Valeriana edulis*, on sleep difficulties in children with intellectual deficits: randomised trial. Phytomedicine. 2002 May;9(4):273-9.

27. Dorn M. [Efficacy and tolerability of Baldrian versus oxazepam in non-organic and non-psychiatric insomniacs: a randomised, double-blind, clinical, comparative study]. [Article en allemand, résumé en anglais]. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd* 2000 Apr;7(2):79-84.
28. Ziegler G, Ploch M, et al. Efficacy and tolerability of valerian extract LI 156 compared with oxazepam in the treatment of non-organic insomnia--a randomized, double-blind, comparative clinical study. *Eur J Med Res*. 2002 Nov 25;7(11):480-6.
29. Hadley S, Petry JJ. Valerian. *Am Fam Physician*. 2003 Apr 15;67(8):1755-8. Review. Texte intégral : <http://www.aafp.org>
30. Taibi DM, Bourguignon C, Taylor AG. Valerian use for sleep disturbances related to rheumatoid arthritis. *Holist Nurs Pract*. 2004 May-Jun;18(3):120-6. Review.
31. Wheatley D. Medicinal plants for insomnia: a review of their pharmacology, efficacy and tolerability. *J Psychopharmacol*. 2005 Jul;19(4):414-21. Review.
32. Diaper A, Hindmarch I. A double-blind, placebo-controlled investigation of the effects of two doses of a valerian preparation on the sleep, cognitive and psychomotor function of sleep-disturbed older adults. *Phytother Res*. 2004
33. Coxeter PD, Schluter PJ, et al. Valerian does not appear to reduce symptoms for patients with chronic insomnia in general practice using a series of randomised n-of-1 trials. *Complement Ther Med*. 2003 Dec;11(4):215-22.
34. Jacobs BP, Bent S, et al. An internet-based randomized, placebo-controlled trial of kava and valerian for anxiety and insomnia. *Medicine (Baltimore)*. 2005 Jul;84(4):197-207
35. Cerny A, Schmid K. Tolerability and efficacy of valerian/lemon balm in healthy volunteers (a double-blind, placebo-controlled, multicentre study). *Fitoterapia* 1999; 70: 221-228. Étude citée dans : *Natural Standard* (Ed). *Herbs & Supplements - Valerian, Nature Medicine Quality Standard*. [Consulté le 15 novembre 2005]. www.naturalstandard.com
36. Schmitz M, Jackel M. [Comparative study for assessing quality of life of patients with exogenous sleep disorders (temporary sleep onset and sleep interruption disorders) treated with a hops-valerian preparation and a benzodiazepine drug]. [Article en allemand, résumé en anglais]. *Wien Med Wochenschr* 1998;148(13):291-8.
37. Morin CM, Koetter U, et al. Valerian-hops combination and diphenhydramine for treating insomnia: a randomized placebo-controlled clinical trial. *Sleep*. 2005 Nov 1;28(11):1465-71.
38. Andreatini R, Sartori VA, et al. Effect of valepotriates (valerian extract) in generalized anxiety disorder: a randomized placebo-controlled pilot study. 23. Cropley M, Cave Z, et al. Effect of kava and valerian on human physiological and psychological responses to mental stress assessed under laboratory conditions. *Phytother Res* 2002 Feb;16(1):23-7. *Phytother Res*. 2002 Nov;16(7):650-4.
39. Kennedy DO, Little W, et al. Anxiolytic effects of a combination of *Melissa officinalis* and *Valeriana officinalis* during laboratory induced stress. *Phytother Res*. 2006 Feb;20(2):96-102.
40. Modern valerian therapy of nervous disorders in elderly patients, *Medwelt* 1984 ;35:1450-1454.
41. Aqueous extract of valerian root improves sleep quality in man, *Pharmacol. Biochem Behav*. 1982;17 :65-71.
42. Improvement of sleep quality with high dose valerian/lemon balm preparation: a placebo-controlled double-blind study, *Psychopharmakotherapie*, 1996 ;6:32-40.
43. <http://fr.wikipedia.org/>
44. Rolland A, Fleurentin J, Lanhers MC, Misslin R, Mortier F. Neurophysiological effects of an extract of *Eschscholzia californica* Cham. (Papaveraceae). *Phytother Res*. 2001 Aug;15(5):377-81.
45. Morgenthaler John, Lenard Lane PhD, 5-HTP : the natural alternative to Prozac
46. Asberg M. et al., Serotonin depression : a biochemical subgroup within affective disorders, *Science*, 1976, 191 : 478-480.
47. Van Praag H., Biological suicide research : outcome and limitations, *Biol. Psychiatry*, 1986, 21 : 1305-1323
48. Siegenthaler W., *Klinische Pathophysiologie*, 1987, 6 Aufl. Thieme, Stuttgart New York S 149, 1161.
49. Ghadirian A.M. et al., Efficacy of light versus tryptophan in seasonal affective disorder, *J. Affect. Disord.*, 1998, 50 : 23-7.
50. Lam R.W. et al., L-tryptophan augmentation of light therapy in patients with seasonal affective disorder, *Can. J. Psychiatry*, 1997, 42 : 303-6.
51. McGrath R.E. et al., The effect of L-tryptophan on seasonal affective disorder, *J. Clin. Psychiatry*, 1990, 51 : 162-163.
52. <http://www.nutranews.org/>
53. Boza J.J., Dangin M., Moennoz D., Montigon F., Vuichoud J., Jarret A., Pouteau E., Gremaud G., Oguey-Araymon S., Courtois D., Woupeyi A., Finot P.A. and Ballevre O. Free and protein-bound glutamine have identical splanchnic extraction in healthy human volunteers. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2001 Jul; 281(1): G267-74.
54. Morlion B.J., Stehle P., Wachtler P., Siedhoff H.P., Koller M., König W., Furst P., Puchstein C. Total parenteral nutrition with glutamine dipeptide after major abdominal surgery. *Ann Surg*. 1998 Feb; 227(2): 302-8.
55. Les nutriments et les compléments alimentaires.
56. Linde K, Ramirez G, et al. St. John's wort for depression: an overview and meta-analysis of randomized clinical trials. *BMJ* 1996;313:253-8.
57. Linde K, Mulrow CD. St John's wort for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000448
58. Whiskey E, Werneke U, Taylor D. A systematic review and meta-analysis of *Hypericum perforatum* in depression: a comprehensive clinical review. *Int Clin Psychopharmacol* 2001 Sep;16(5):239-52.

59. Linde K, Mulrow CD, et al. St John's wort for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Apr 18;(2):CD000448. Review.
60. Roder C, Schaefer M, Leucht S. [Meta-analysis of effectiveness and tolerability of treatment of mild to moderate depression with St. John's Wort] *Fortschr NeurolPsychiatr*. 2004 Jun;72(6):330-43. German.
61. Fava M, Alpert J, et al. A Double-blind, randomized trial of St John's wort, fluoxetine, and placebo in major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2005 Oct;25(5):441-7.
62. Werneke U, Horn O, Taylor DM. How effective is St John's wort? The evidence revisited. *J Clin Psychiatry*. 2004 May;65(5):611-7.
63. Szegedi A, Kohnen R, et al. Acute treatment of moderate to severe depression with hypericum extract WS 5570 (St John's wort): randomised controlled double blind non-inferiority trial versus paroxetine. *BMJ*. 2005 Mar 5;330(7490):503.
64. Gutman, R.L. and Ryu, B.-H. :HerbalGram 1996 ;No.37:33-45.
65. M. Presser A. Pharmacist's guide to medicinal herbs. Smart Publications 2000 ;313-314
66. Klaus, L., G. Ramirez, C. D. Muldrow, A.J. Pauls, W.G. Weidenhammer and D. Melchart. St. John's Wort for depression-An overview and metaanalysis of randomised clinical Trials. *Brit Med J* 1996 ;313(7052):253-258.
67. Woelk, H., G. Burkard and J. Grunwald. Benefits and risk of the Hypericum extract LI 160 :Drug monitoring study with 3250 patients. *J Geriatr Psychiatr neurol*. 1994 ;7:834-838.
68. Brotto LA, Gorzalka BB. (2000) "Melatonin enhances sexual behavior in the male rat." *Physiol Behav*. 2000 Feb;68(4):483-6.
69. Zhdanova I, Wurtman R, Regan M, Taylor J, Shi J, Leclair O. (2001) "Melatonin treatment for age-related insomnia." *J Clin Endocrinol Metab* 86, 10, pp. 4727-30
70. Lewy AJ, Emens JS, Sack RL, Hasler BP, Bernert RA. (2002) "Low, but not high, doses of melatonin entrained a free-running blind person with a long circadian period. *Chronobiol Int*. 19, 3, pp. 649-58
71. Herxheimer A, Petrie KJ. Melatonin for the prevention and treatment of jet lag. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(2):CD001520.
72. Buscemi N, Vandermeer B, et al. Efficacy and safety of exogenous melatonin for secondary sleep disorders and sleep disorders accompanying sleep restriction: meta-analysis. *BMJ*. 2006 Feb 18;332(7538):385-93. Review. Texte intégral : <http://bmj.bmjournals.com>
73. *BMJ*, Rapid responses to, 2005 <http://bmj.bmjournals.com>.
74. Brzezinski A, Vangel MG, et al. Effects of exogenous melatonin on sleep: a meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2005 Feb;9(1):41-50
75. Buscemi N, Vandermeer B, et al. The efficacy and safety of exogenous melatonin for primary sleep disorders. A meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2005 Dec;20(12):1151-8.
76. Olde Rikkert MG, Rigaud AS. Melatonin in elderly patients with insomnia. A systematic review. *Z Gerontol Geriatr*. 2001 Dec;34(6):491-7. Review.
77. Cavallo A, Ris MD, et al. Melatonin treatment of pediatric residents for adaptation to night shift work. *Ambul Pediatr*. 2005 May-Jun;5(3):172-7.
78. Sharkey KM, Fogg LF, Eastman Cl. Effects of melatonin administration on daytime sleep after simulated night shift work. *J Sleep Res*. 2001 Sep;10(3):181-92.
79. Smith MR, Lee C, et al. Morning melatonin has limited benefit as a soporific for daytime sleep after night work. *Chronobiol Int*. 2005;22(5):873-88.
80. Cumulative List of Orphan Products Designated through 2006, US Food and Drug administration. www.fda.gov.
81. Gagnier JJ. The therapeutic potential of melatonin in migraines and other headache types. *Altern Med Rev* 2001 Aug;6(4):383-9. Texte intégral : www.thorne.com
82. Nagtegaal JE, Smits MG, et al. Melatonin-responsive headache in delayed sleep phase syndrome: preliminary observations. *Headache*. 1998 Apr;38(4):303-7.
83. Peres MF, Rozen TD. Melatonin in the preventive treatment of chronic cluster headache. *Cephalalgia*. 2001 Dec;21(10):993-5.
84. Leone M, D'Amico D, et al. Melatonin versus placebo in the prophylaxis of cluster headache: a double-blind pilot study with parallel groups. *Cephalalgia*. 1996;16:494-6.
85. Peres MF, Zukerman E, et al. Melatonin, 3 mg, is effective for migraine prevention. *Neurology*. 2004 Aug 24;63(4):757. No abstract available. Étude résumée dans la nouvelle suivante : La mélatonine pour «endormir» la migraine?, PasseportSanté.net, 2005 www.passeportsante.net
86. Bellipanni G, Di Marzo F, et al. Effects of melatonin in perimenopausal and menopausal women: our personal experience. *Ann N Y Acad Sci*. 2005 Dec;1057:393-402.
87. Bellipanni G, Bianchi P, et al. Effects of melatonin in perimenopausal and menopausal women: a randomized and placebo controlled study. *Exp Gerontol* 2001 Feb;36(2):297-310.