

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2021

N° 21

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

Par **Mathilde BONNET**

Née le 26 décembre 1995 à Chambray-lès-Tours

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 23 AVRIL 2021

GESTION DE LA DOULEUR CHRONIQUE NON CANCEREUSE ET
CONSEIL OFFICINAL : MICRO-NUTRITION ET PHYTOTHERAPIE
POUR MODULER LES VOIES SEROTONINERGIQUES IMPLIQUEES

JURY

Président : **Madame Karine MAHEO**, professeur des universités à la Faculté de Pharmacie de Tours

Membres :

Madame Sophie VIBET, Praticien Hospitalier au CHRU de Tours

Monsieur Pierre BREDELOUX, docteur en pharmacie et maître de conférences à la Faculté de Pharmacie de Tours

Madame Elodie NOWBAHARI, docteur en pharmacie, Montlouis-sur-Loire

ANNEE : 2020 - 2021

Directrice : Pr Véronique MAUPOIL

Directeur Adjoint : M. Hervé MARCHAIS

Assesseeurs : Pr Daniel ANTIER, M. Matthieu JUSTE, Pr Karine MAHEO, Mme Audrey OUDIN

ENSEIGNANTS

10 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Véronique	PHARMACOLOGIE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
GIRAUDEAU	Bruno	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE
THIBAUT	Gilles	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

GUILLOTEAU	Denis	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

35 MAITRES DE CONFÉRENCES

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BAKRI	Françoise	HYGIENE SANTE PUBLIQUE & TOXICOLOGIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE

GERMON	Stéphanie	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
JUSTE	Matthieu	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
LAJOIE	Laurie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MARCHAIS	Hervé	PHARMACIE GALENIQUE
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MUNNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
OMBETTA-GOKA	Jean-Edouard	CHIMIE ORGANIQUE
UDIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA
VIERRON	Emilie	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

3 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
RESAUD	Renaud	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE

1 CONTRAT D'ENSEIGNEMENT

VANIER	Antoine	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
--------	---------	-----------------------------

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

2 CHARGÉS DE RECHERCHE

MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE

1 PHARMACIEN D'OFFICINE – PAST (Enseignant Associé)

JOYEUX	Vincent	Filière pharmacie
--------	---------	-------------------

2 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

1 ATER (Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche)

HEREDIA-MARQUEZ	Arturo Vladimir	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
-----------------	-----------------	--



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date : 23/04/2021

L' tudiant

Mme Mathilde BONNET

Le Doyen de la Faculté

Professeur Véronique Maupoil

Remerciements

A Madame le professeur Karine Maheo, je vous remercie d'avoir accepté la codirection de cette thèse ainsi que la présidence de mon jury. Je vous remercie pour les corrections que vous avez apportées, toujours avec beaucoup de bienveillance.

A Madame le docteur Sophie Vibet, je te remercie chaleureusement d'avoir accepté de diriger ma thèse. Je te remercie pour tout le temps que tu y as passé et pour tes conseils toujours pertinents. Je profite de cette occasion pour remercier tout le service du CETD pour l'accueil chaleureux lors de mon stage hospitalier.

A Monsieur le professeur Pierre Bredeloux, je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury.

A Madame le docteur Elodie Nowbahari, je te remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Je te remercie pour cette belle amitié et ces moments de complicité.

A Thomas, mon Thomas, merci d'être là pour moi en toutes circonstances, merci pour ton soutien sans failles depuis neuf ans maintenant. A nous la belle vie ! Je t'aime.

A mes parents, merci pour votre amour et votre soutien inconditionnel. Vous êtes de merveilleux parents, je vous aime.

A mon frère Nicolas, merci pour cette complicité depuis l'enfance. Nous savons que nous pourrons toujours compter l'un sur l'autre et cela n'a pas de prix. Je t'aime.

A mes chers amis de la faculté, Manon, Juliette, Camille, Justine, Sandrine et Benoit, je vous remercie pour avoir rendu ces années si magiques. Merci pour votre bonne humeur et votre soutien. Merci pour tous ces restaurants et ces voyages inoubliables.

A mes amis du lycée, Rémi, Clara, Quentin, Arthur et Julien, je vous remercie pour ces soirées à se retrouver, pour ces nombreux jeux de société, ces week-ends à la plage et à Disneyland qui m'ont permis de déconnecter.

A l'équipe de la pharmacie des Coteaux, je vous remercie de m'avoir fait aimer le métier de pharmacien d'officine. Merci pour toutes les connaissances que vous m'avez apportées, votre gentillesse et les pauses café.

A l'équipe de la pharmacie Vinas, je vous remercie pour la confiance que vous avez su me donner. Merci pour votre bonne humeur quotidienne qui rend le travail si plaisant. Nous sommes une grande famille.

Table des matières

INTRODUCTION	10
PARTIE 1 - PHYSIOLOGIE DE LA SENSIBILITE ET DE LA DOULEUR	12
I. Physiologie de la sensibilité	13
1. Généralités et définitions	13
2. La voie lemniscale	13
II. Physiologie de la douleur aigue.....	14
1. Définitions de nociception et de douleur	14
2. Anatomie des voies extra-lemniscals.....	14
III. Systèmes de modulation.....	15
1. Modulation au niveau médullaire.....	15
2. Modulation par contrôle bulbo-spinal.....	17
IV. Evaluation de la douleur	19
V. Physiologie de la douleur chronique	20
1. Définition	20
2. Mécanismes à l'origine des douleurs chroniques.....	21
VI. Métabolisme de la sérotonine	24
1. Production endogène de sérotonine	24
2. Métabolites de la voie de biosynthèse de la sérotonine.....	25
3. Récepteurs sérotoninergiques.....	26
4. Homéostasie du système sérotoninergique	27
PARTIE 2 - CONSEIL OFFICINAL EN MICRO-NUTRITION.....	29
I. Rôle du « deuxième cerveau » : notre intestin	30
1. Introduction	30
2. L'axe microbiote – intestins – cerveau	31
3. Implication dans la nociception	32
4. Ce que nous pouvons préconiser.....	34
II. Nutrition	35
1. Apport et besoins en protéines	35

2.	Apports et besoins en tryptophane	37
III.	Micro nutrition	39
1.	Apport en vitamines du groupe B.....	40
2.	Apport en magnésium	49
PARTIE 3 - CONSEIL OFFICINAL EN PHYTOTHERAPIE.....		55
I.	La Rhodiola – <i>Rhodiola rosea</i>	56
1.	Généralités.....	56
2.	Implication dans la nociception	57
3.	Conseil à l’officine	59
II.	Griffonia simplicifolia	63
1.	Généralités.....	63
2.	Implication dans la nociception	64
3.	Conseil à l’officine	65
III.	Millepertuis.....	69
1.	Généralités.....	69
2.	Implication dans la nociception	70
3.	Conseils à l’officine	73
PARTIE 4 - APPLICATION A L’OFFICINE		76
I.	Identifier les besoins du patient.....	77
1.	Identifier le type de douleur	77
2.	Identifier le manque en sérotonine associé	77
II.	Règles hygiéno-diététiques	78
1.	Recommandations nationales	78
2.	La journée idéale.....	78
III.	Conseils associés en compléments alimentaires et en phytothérapie	79
1.	Comblé les déficits vitaminiques.....	80
2.	Conseiller la phytothérapie.....	80
IV.	Suivi du patient	81
CONCLUSION		82

Liste des figures

Figure I - Schéma représentant l'ouverture des canaux AMPA et NMDA au glutamate dans la fente synaptique, au potentiel de repos et lors d'une dépolarisation	16
Figure II - Contrôle bulbo-spinal sur voies ascendantes	18
Figure III – Représentation schématique de la balance entre l'effet analgésique et l'effet hyperalgésique, régulé par les systèmes inhibiteurs et les systèmes facilitateurs	23
Figure IV - Schéma synthétique des voies métaboliques du tryptophane, illustrant les métabolites impliqués dans les voies nociceptives	24
Figure V - Métabolisme du tryptophane en sérotonine	25
Figure VI - Synthèse de sérotonine dans les neurones des noyaux du Raphé	28
Figure VII - Les voies impliquées dans la communication bidirectionnelle entre le microbiota intestinal et le cerveau	32
Figure VIII - Photographie de <i>Rhodiola rosea</i>	56
Figure IX - Illustration botanique de <i>Griffonia simplicifolia</i>	63
Figure X - Photographie de la plante <i>Hypericum perforatum</i>	69

Liste des abréviations, symboles et unités

5-HT : 5-hydroxytryptamine, sérotonine
5-HTP : 5-hydroxytryptophane
AADC : décarboxylase des acides aminés aromatiques
ACTH : adrénocorticotrophine ou hormone adrénocorticotrope
AGCC : acide gras à chaîne courte
AMM : autorisation de mise sur le marché
AMPA : acide α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolepropionique
AMPc : adénosine monophosphate cyclique
ATP : adénosine triphosphate
ASIC : acid sensing ion channel
CETD : Centre d'évaluation et de traitement de la douleur
CGRP : peptide relié au gène de la calcitonine
CIDN : contrôle inhibiteur diffus nociceptif
CRH : corticotropin-releasing hormone, corticolibérine
HAS : Haute Autorité de Santé
GABA : acide γ -aminobutyrique
IASP : International Association for the Study of Pain
IDO : indoléamine 2,3-dioxygénase
IMAO : inhibiteur des monoamine oxydases
IPP : inhibiteur de la pompe à protons
IRSNA : Inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline
ISRS : Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine
MAO : monoamine oxydase
MAPK : mitogen-activated protein kinases
NK1 : récepteur à la neurokinine 1
NMDA : acide N-méthyl-D-aspartique
NO : monoxyde d'azote
PIB : Produit Intérieur Brut
PPSE : potentiel postsynaptique excitateur
PPSI : potentiel postsynaptique inhibiteur
SERT : transporteur de la sérotonine
SNC : système nerveux central
TDO : tryptophane 2,3-dioxygénase
THP : tryptophane hydroxylase
TREK : TWIK-related potassium
TRPA : Transient receptor potential ankyrine
TRPM : Transient receptor potential melastine
TRPV : Transient receptor potential vanilloïd

INTRODUCTION

Le soulagement de la douleur a été reconnu comme un droit fondamental de toute personne par la loi relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé du 4 mars 2002. Ainsi la lutte contre la douleur est inscrite comme priorité de santé publique par la loi de santé publique de 2004. Cependant, aujourd'hui au moins 12 millions de français souffrent de douleurs chroniques (1), c'est-à-dire d'une douleur continue ou récurrente qui dure plus longtemps que la période normale de guérison d'une maladie ou d'une blessure (2). Or pour 70% d'entre eux (1), le traitement qui leur est proposé n'est pas approprié ou insuffisant.

La prise en charge des douleurs chroniques est un défi médical et économique majeur pour la société. En Europe, plus de 20% de la population souffre de douleurs chroniques, qui durent depuis plus de 5 ans pour la plupart (3). Cela génère d'énormes dépenses, entre 275 et 555 milliards d'euros par an, soit 1,5 à 3% du PIB européen (3). Le coût est également social, 21% des européens atteints de douleurs chroniques sont incapables de travailler (3).

La prise en charge des douleurs est donc un enjeu majeur de santé publique, tant ses répercussions impactent la vie quotidienne. Il est primordial de soulager les patients douloureux chroniques, or les traitements allopathiques prescrits classiquement sont trop souvent insuffisants et ils présentent des effets indésirables pouvant altérer leur qualité de vie (entre autres : nausées, constipation, prise de poids, somnolence...) ainsi qu'à une accoutumance et une tolérance au cours du temps. Les patients sont demandeurs de nouvelles thérapies, plus efficaces et mieux tolérées.

La prise en charge classique de la douleur ne prend en compte que la composante sensori-discriminative de la douleur, or il s'agit d'un phénomène complexe et multifactoriel incluant également les composantes affectivo-émotionnelle, comportementale et cognitive du patient. Une prise en charge selon le modèle bio-psycho-social, proposé par le psychiatre George Engel en 1977, permettrait une approche plus complète que le modèle biomédical aujourd'hui largement répandu.

Au CETD (Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur) de l'Hôpital Bretonneau à Tours, les patients sont pris en charge également dans leur gestion de l'anxiété, grâce à des méthodes qui leur permettent de se détendre comme la méditation, l'hypnose, l'acupuncture, la sophrologie ou la pratique d'une activité physique. Cette prise en charge plus complète est proposée depuis que l'on sait que l'anxiété et les états dépressifs sont souvent intimement liés à la douleur chronique.

En France, le mode de vie d'une personne n'est pas suffisamment considéré dans son traitement, or il faut prendre en charge chaque patient dans sa globalité. L'adaptation du mode de vie est importante, il s'agit des « règles hygiéno-diététiques », comprenant l'activité physique, l'activité psychique (relaxation, écoute du corps) et l'alimentation. Alors qu'aujourd'hui les médicaments ne sont parfois pas suffisants pour aider les patients à gérer leurs douleurs chroniques, l'optimisation de leur mode de vie et notamment de leur alimentation est une voie thérapeutique à explorer.

Dans un premier temps nous définirons la physiopathologie des douleurs aiguës puis chroniques, ainsi que les différentes structures et neurotransmetteurs du corps humain qui sont impliqués dans ces mécanismes. Dans un deuxième temps nous tenterons de déterminer l'impact de l'alimentation dans ces douleurs chroniques et les perspectives potentielles qui peuvent se dessiner en termes de propositions thérapeutiques en officine.

Le travail s'orientera plus particulièrement sur la potentialisation des voies sérotoninergiques par la micronutrition et la phytothérapie. En effet, la sérotonine est un neurotransmetteur majeur du système de la douleur puisqu'elle intervient dans la régulation du système nociceptif et impacte également sur le ressenti de la douleur, étant impliquée dans la génération et la régulation des émotions. De nombreux médicaments utilisés actuellement modulent les voies sérotoninergiques, tels que les IRSNA (inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline), les antidépresseurs tricycliques, le néfopam et le tramadol.

Les questions suivantes ont été abordées durant ma thèse :

Est-ce que la micro-nutrition et/ou la phytothérapie peuvent augmenter le taux de sérotonine dans les fentes synaptiques ? Quels conseils l'équipe officinale peut apporter pour accompagner ces patients douloureux chroniques ?

PARTIE 1

PHYSIOLOGIE DE LA SENSIBILITE ET DE LA DOULEUR

I. Physiologie de la sensibilité

1. Généralités et définitions

La sensibilité du corps est l'ensemble des fonctions du système nerveux qui lui permettent de percevoir et d'analyser les informations sur son environnement. Elle est également appelée somesthésie (du grec *soma* « le corps » et *aisthesis* « faculté de percevoir les sens »).

La somesthésie est composée de plusieurs sous-catégories, le toucher fin, le toucher grossier, la sensibilité thermique, la proprioception, la sensibilité sensorielle spécialisée (goût, odorat, vue et audition), ainsi que la sensibilité algique, également appelée nociception.

Le système nerveux périphérique, constitué des systèmes nerveux somatique et autonome, transmet les informations entre les organes et le système nerveux central. Les nerfs périphériques permettent la transmission des informations somesthésiques et motrices. Ils sont classés en fonction de leur degré de myélinisation, donc leur vitesse de conduction, ainsi que leur diamètre. Nous dénombrons six principaux types de fibres. Les fibres de gros calibre A α , A β et A γ sont impliquées dans les fonctions motrices, sensibles et proprioceptives ; les fibres de petit calibre A δ , B et C dans la douleur, la température et les fonctions du système nerveux autonome.

2. La voie lemniscale

La voie lemniscale est utilisée pour la sensibilité musculaire tendineuse et une partie de la sensibilité tactile. Elle traverse la moelle épinière en passant par le bulbe rachidien puis le thalamus pour rejoindre le cortex somesthésique primaire. Elle est appelée ainsi puisqu'elle décusse au niveau du lemningue médian. Elle est composée d'une chaîne de trois neurones :

- **Le neurone primaire** : le neurone afférent primaire, ou fibre A α ou A β , présente des terminaisons nerveuses au sein de la peau, libres ou au niveau d'un poil, avec des mécanorécepteurs afin de détecter les sensations de toucher, de pression, de distorsion des poils et de mouvements de la peau. Ces mécanorécepteurs sont unimodaux, c'est-à-dire qu'ils ne répondent qu'à une nature de stimulus. Il s'agit d'un neurone en T, son corps cellulaire est situé dans le ganglion rachidien, son axone traverse la moelle épinière puis se projette dans le bulbe rachidien du tronc cérébral.
- **Le neurone secondaire** : le relai avec le deuxième neurone a lieu dans le bulbe rachidien, au niveau du noyau gracile (ou de Goll) pour les fibres provenant des membres inférieurs et du noyau cunéiforme (ou de Burdach) pour les fibres provenant des membres supérieurs (4).

- **Le neurone tertiaire** : le neurone tertiaire se projette au niveau du cortex somato-sensoriel primaire, où l'information est analysée au niveau des cortex somesthésiques S1 et S2 du cortex pariétal. Notons que la proprioception fait également intervenir le cervelet et le système vestibulaire (5).

II. Physiologie de la douleur aiguë

1. Définitions de nociception et de douleur

La **nociception** désigne l'ensemble des phénomènes mis en jeu en réaction à un stimulus qui active les récepteurs de la douleur (6). Il s'agit d'un mécanisme de défense indispensable à l'organisme, « *ni plus ni moins qu'un signal d'alarme dont la seule fonction est de signaler une lésion corporelle* » (Descartes, XVII^{ème} siècle). Sa finalité est de déclencher des réponses réflexes et comportementales afin d'en supprimer la cause.

La **douleur** est définie selon l'IASP (International Association for the Study of Pain) comme une « **expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à, ou ressemblant à celle associée à, une lésion tissulaire réelle ou potentielle** » (7). Ce qui signifie que c'est avant tout une « expérience », chaque patient a sa propre façon de ressentir sa douleur et sa propre façon de l'exprimer. Elle est à la fois « sensorielle », ressentie grâce aux nerfs, mais également « émotionnelle », modulée par l'état émotionnel dans lequel le patient se trouve au moment donné (8).

2. Anatomie des voies extra-lemnisciales

Les voies extra-lemnisciales véhiculent la sensibilité thermique, une partie de la sensibilité tactile et la nociception. Les neurones de premier ordre, ou nocicepteurs, sont les neurones périphériques A-δ et C. Les fibres Aδ transmettent les douleurs aiguës relativement bien localisées. Les fibres C quant à elles sont principalement impliquées dans les douleurs sourdes et mal localisées. Ces neurones sont de petit calibre, faiblement ou pas myélinisés, où l'information circule lentement par rapport aux fibres Aα et Aβ qui acheminent le message de la sensibilité (9).

Parmi les nocicepteurs, nous distinguons (4) (10) :

- **Les mécano-nocicepteurs** : sensibles aux stimuli mécaniques tels qu'une piqûre, un écrasement ou une distension. Ce sont par exemple les récepteurs canaux ASIC₂ (« Acid Sensing Ion Channel 2 »), ASIC₃ et TREK₁ (« TWIK-related potassium 1 »).

- **Les thermo-nocicepteurs** : sensibles aux stimuli thermiques, tels que les récepteurs TRPV₁ (« Transient Receptor Potential Vanilloïd 1 »), TRPV₂, TRPV₃ et TREK₁ pour les stimuli chauds ; et TRPA₁ (« Transient Receptor Potential Ankyrine 1 ») et TRPM₈ (« Transient Receptor Potential Melastine 8 »), pour les stimuli froids.
- **Les chémo-nocicepteurs** : sensibles aux stimuli chimiques tels que les variations de pH ou les médiateurs de l'inflammation (bradykinine, sérotonine, ions potassium et hydrogène), comme par exemple les récepteurs TRPV₁, ASIC₁ et ASIC₃.

La synapse avec le neurone secondaire, dont l'axone remonte vers le tronc cérébral et le thalamus, s'effectue dans la racine dorsale de la moelle épinière. Puis, contrairement à la voie lemniscale où un seul faisceau de neurone était impliqué, plusieurs voies anatomiques composent les voies extra-lemniscals (10) (11) (12) avec des projections vers les cortex somesthésiques, le système limbique, le tronc cérébral et l'hypothalamus.

III. Systèmes de modulation

Il existe des mécanismes qui permettent de moduler l'intensité de la douleur. En effet, nous l'avons déjà tous expérimenté, se concentrer sur une douleur ou penser à autre chose influence notre perception de celle-ci.

1. Modulation au niveau médullaire

a. Les récepteurs AMPA et NMDA au glutamate

Dans la moelle épinière au niveau de la synapse entre les neurones primaires et secondaires, un stimulus nociceptif liminaire entraîne la libération de glutamate et de substance P.

Le glutamate se fixe sur les **récepteurs AMPA** (Acide α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolepropionique (13)) post-synaptiques. Ces récepteurs sont des canaux sodiques, leur stimulation par le glutamate entraîne l'entrée de sodium dans la cellule et donc une dépolarisation. Cela augmente l'excitabilité neuronale et génère un potentiel d'action.

La substance P joue le rôle ici de neuro-modulateur. En activant les récepteurs NK1 (récepteurs à la neurokinine-1), elle potentialise l'effet du glutamate sur ses récepteurs, elle entraîne une dépolarisation membranaire de longue durée et contribue à la sommation temporelle des potentiels synaptiques évoqués par les fibres C (14).

Ce stimulus nociceptif entraîne une **douleur normale aigüe, appelée « normalgésie »**.

Il existe un autre type de récepteur au glutamate sur le neurone post-synaptique, les **récepteurs NMDA (Acide N-méthyl-D-aspartique)**. Ce sont des canaux calciques dont le canal est bloqué par un ion Mg^{2+} lorsque la cellule est à son potentiel de repos. Lors d'une dépolarisation induite par l'ouverture du canal AMPA, cet ion Mg^{2+} est expulsé du canal du récepteur NMDA. Le calcium peut alors entrer dans la cellule. Il entraîne l'activation de phosphatases, qui par une cascade de signalisation entraîne de manière indirecte la repolarisation de la cellule et arrête la transmission du signal douloureux. **Ainsi pour une douleur aigue unique, l'information nociceptive n'est que transitoire.**

L'ouverture des récepteurs-canaux AMPA et NMDA est illustrée dans la figure I :

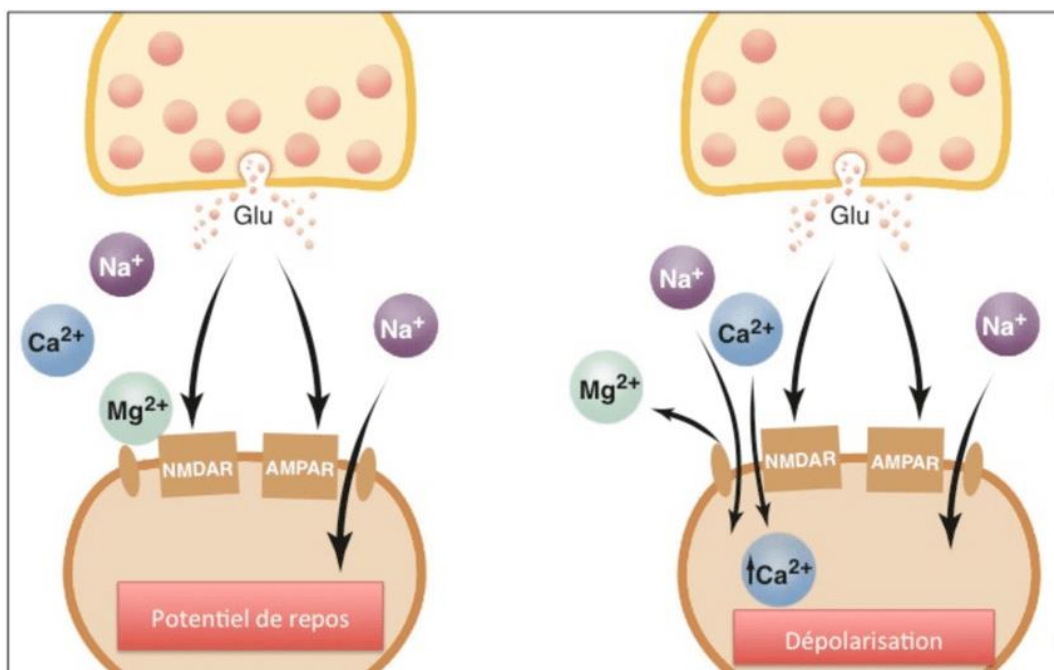


Figure I - Schéma représentant l'ouverture des canaux AMPA et NMDA au glutamate dans la fente synaptique, au potentiel de repos et lors d'une dépolarisation (tirée de (15))

Au potentiel de repos, le canal du récepteur NMDA est bloqué par un ion magnésium. Le glutamate libéré par le neurone pré-synaptique stimule les récepteurs AMPA et NMDA sur le neurone post-synaptique. Le glutamate permet l'entrée de sodium par les récepteurs AMPA. La dépolarisation induite par l'entrée de sodium expulse l'ion magnésium du canal du récepteur NMDA, permettant l'entrée de calcium dans la cellule.

b. Théorie du portillon

Lorsque nous touchons simplement un objet, nous ne devons pas ressentir de douleur. La théorie du portillon ou « gate control theory » permet d'expliquer ce phénomène. Elle a été définie pour la première fois en 1965 par R. Melzack et P. Wall telle que « *l'influx en provenance des grosses fibres du toucher entretient un tonus inhibiteur qui serait levé par l'arrivée d'une volée nociceptive suffisante pour entraîner l'ouverture de la porte* » (16).

Par la suite, cette théorie a été étoffée (17) pour aboutir à l'explication suivante : **les fibres A- α et A- β , impliquées dans les sensations du toucher, inhibent la transmission de l'influx nerveux provenant des fibres A- δ et C des voies de la nociception, grâce à un interneurone inhibiteur à enképhalines**. Lorsque les informations nociceptives atteignent un seuil qui dépasse l'inhibition provoquée, la « porte » s'ouvre et la transmission de l'influx nerveux du message de la douleur est transmise aux neurones secondaires puis au cerveau (17).

2. Modulation par contrôle bulbo-spinal

a. Le CIDN – Contrôle Inhibiteur Diffus Nociceptif

Le contrôle inhibiteur diffus nociceptif (CIDN) est une régulation induite par une source douloureuse distincte de l'initiale. Il s'agit d'un mécanisme qui inhibe le stimulus le plus faible lorsque deux stimulations nociceptives sont appliquées sur deux régions distinctes et distantes du corps. Les CIDN jouent ainsi le rôle de filtre en inhibant l'activité somesthésique de base, générée par les stimulations non nociceptives permanentes apportées par l'environnement (12). Cela facilite l'extraction d'un stimulus nociceptif du « bruit de fond » de l'activité somesthésique de base.

Ce phénomène s'explique par le fait que les afférences nociceptives transitent par le noyau Raphé Magnus du mésencéphale, qui projette des neurones sérotoninergiques vers la moelle épinière. La sérotonine exerce une inhibition directe sur les neurones post-synaptique de la corne dorsale de la moelle épinière grâce aux récepteurs 5HT₁ inhibiteurs ; ainsi qu'une inhibition indirecte grâce aux récepteurs 5HT₃ excitateurs sur les interneurones inhibiteurs à enképhalines (18).

Les neurones sérotoninergiques du Raphé se projettent sur les neurones nociceptifs de plusieurs segments médullaires à la fois. Il en résulte une inhibition des signaux douloureux afférents de manière diffuse. Ainsi, l'inhibition des signaux nociceptifs faibles ne se limite pas à la région stimulée.

b. Contrôle bulbo-spinal sur voies ascendantes

L'interneurone inhibiteur de la théorie du portillon est également modulé par un contrôle bulbo-spinal sur voies ascendantes. Ce mécanisme est illustré dans la figure II ci-après :

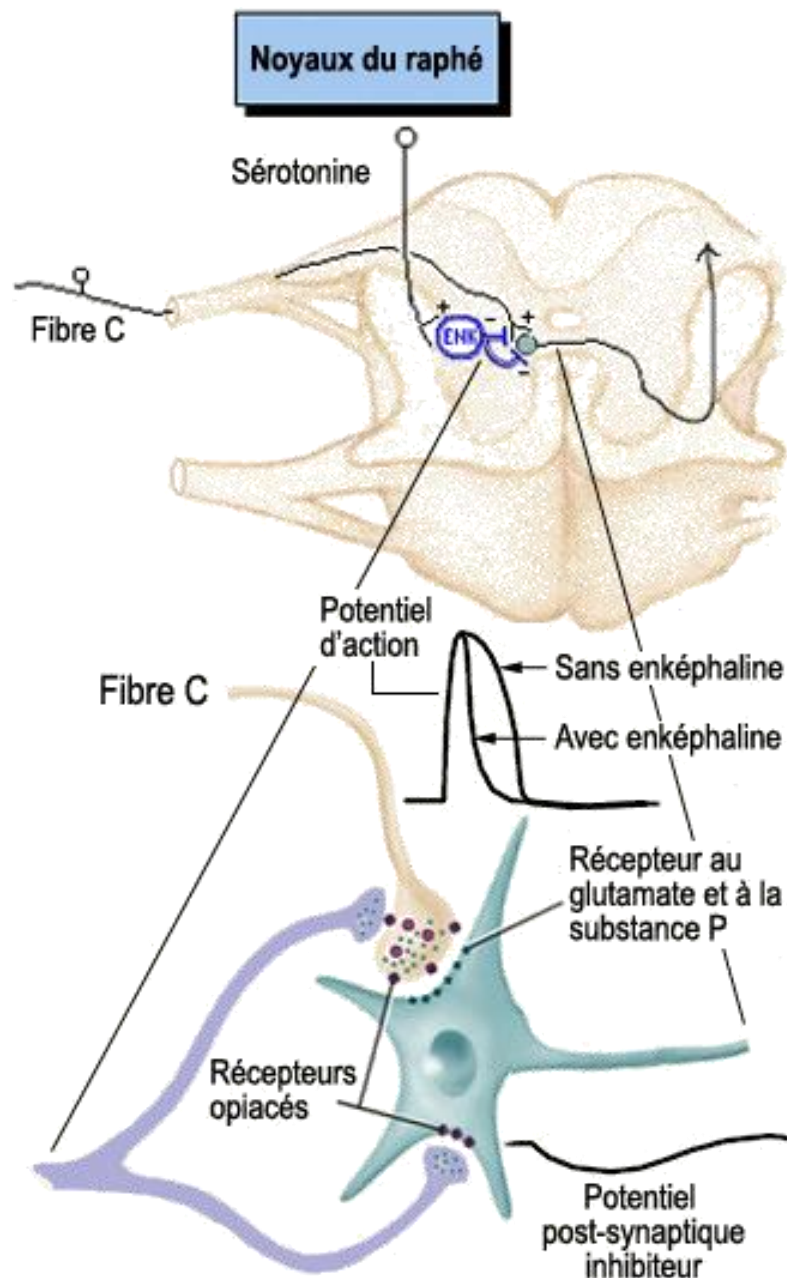


Figure II - Contrôle bulbo-spinal sur voies ascendantes (source (11))

La sérotonine, libérée par le noyau du Raphé, stimule l'interneurone enképhalinergique qui libère des opioïdes à deux niveaux : d'une part sur la terminaison présynaptique de la fibre C, d'autre part sur le corps cellulaire du neurone post-synaptique. Les récepteurs opioïdes étant couplés à une protéine Gi, cela entraîne un potentiel post-synaptique inhibiteur.

Le noyau du Raphé libère de la sérotonine qui stimule l'interneurone enképhalinergique. Ce dernier maintient l'inhibition et donc la porte « fermée ». Notons qu'à moindre échelle, la noradrénaline libérée par le Locus Cœrelus et la dopamine libérée par l'aire tegmentaire ventrale stimulent également cet interneurone (11) (19). Suite à cette stimulation, l'interneurone libère dans ses fentes synaptiques des enképhalines, opioïdes endogènes qui se fixent sur les récepteurs opioïdes couplés à une protéine Gi. L'activation du récepteur par la liaison de l'opioïde entraîne une cascade de signalisation et *in fine* une hyperpolarisation de la membrane cellulaire, donc une diminution de l'excitabilité neuronale.

Ces récepteurs opioïdiques sont situés à deux endroits : d'une part sur la terminaison nerveuse présynaptique de la fibre C, il en résulte une hyperpolarisation avec diminution de la propagation des potentiels d'action et donc une inhibition de la libération de glutamate et de substance P dans la fente synaptique ; d'autre part sur le corps cellulaire du neurone post-synaptique, ce qui entraîne un potentiel d'action post-synaptique inhibiteur (11). L'influx nerveux n'est alors pas transmis au système nerveux central.

IV. Evaluation de la douleur

La subjectivité du ressenti douloureux rend la mesure de la douleur difficile. De nombreux outils ont été établis pour évaluer la douleur, notamment des questionnaires, des grilles d'observation, l'échelle visuelle analogique (EVA) ou l'échelle numérique. Cette dernière est facile d'utilisation, le patient doit donner un score entre 0 et 10, la valeur 0 renseignant une absence de douleur et la valeur 10 étant une douleur insupportable (20).

Les signes non verbaux doivent également être pris en compte, la communication verbale pouvant être compliquée avec certains patients (les enfants, les personnes âgées, les patients dont la langue maternelle n'est pas le français...). Les expressions du visage et les postures peuvent accompagner une manifestation douloureuse (20). On parle alors d'hétéro-évaluation puisque c'est le soignant qui évalue la douleur.

V. Physiologie de la douleur chronique

Il arrive parfois que des douleurs surviennent sans lésion apparente, ou persistent dans le temps malgré une prise en charge de la lésion initiale. Nous parlons alors de douleur chronique, de douleur qui n'est plus un symptôme mais une maladie.

1. Définition

Une douleur chronique est définie par la Haute Autorité de Santé (HAS) (21) comme « *une douleur qui présente plusieurs des caractéristiques suivantes, quelles que soient sa topographie et son intensité :*

- *Persistance ou récurrence **depuis plus de 3 mois***
- ***Réponse insuffisante au traitement***
- ***Détérioration significative et progressive des capacités fonctionnelles et relationnelles du patient dans ses activités de la vie journalière, au domicile comme à l'école ou au travail** » (21)*

Une douleur chronique n'est pas seulement une douleur aiguë qui perdure. Il s'agit d'un dysfonctionnement des systèmes de transmission de l'influx nerveux et du contrôle du message douloureux, le plus souvent à la suite d'un traumatisme, entraînant une hypersensibilisation du système de gestion de la douleur.

On distingue plusieurs types de douleurs chroniques (22) (8) en fonction de la localisation du dysfonctionnement :

- Les **douleurs neurogènes ou neuropathiques** sont causées par une lésion du système nerveux périphérique ou central, qui modifie le processus de transmission et de contrôle du message douloureux. Les causes les plus fréquentes de ces lésions sont les atteintes virales (notamment le zona), les atteintes métaboliques (suite à un diabète) ou encore suite à une tumeur ou à une chimiothérapie.
- Les **douleurs dysfonctionnelles**, telles que la fibromyalgie ou les colopathies fonctionnelles, s'expliquent par une hyperalgésie centrale, sans lésion anatomique évidente. Elles pourraient être liées à une dysfonction des systèmes endogènes de modulation de la douleur. Elles sont souvent associées à des douleurs que l'on dit nociplastiques, causées par des facteurs émotionnels et psychologiques.
- Les **douleurs inflammatoires** quant à elles comportent toutes les douleurs associées aux phénomènes d'inflammation, tels que les douleurs articulaires ou liées à un cancer. Ce sont des douleurs physiologiques puisqu'elles sont dues à une persistance de la cause, à l'inverse des douleurs précédentes qui sont causées par des dysfonctionnements, une hypersensibilisation du système de gestion de la douleur.

2. Mécanismes à l'origine des douleurs chroniques

a. Sensibilisation au niveau périphérique

La **sensibilisation périphérique** est l'**abaissement du seuil d'excitation des nocicepteurs, qui deviennent alors plus sensibles** (11).

Cela peut être causé par l'augmentation de la densité des canaux sodiques voltage-dépendant au niveau de la zone gâchette des dendrites des fibres C (23) suite à une lésion persistante et sévère. Cela augmente la capacité à générer des potentiels d'action pour une stimulation normalement infraliminaire, il s'agit d'un mécanisme réparateur. Cela peut également être causé par la forte inflammation générée au niveau de la lésion périphérique à l'origine de la douleur :

- En conditions physiologiques

Une lésion cutanée entraîne une inflammation locale. Les cellules endommagées libèrent leur contenu dans le milieu extracellulaire, on parle de « soupe inflammatoire » contenant des ions K^+ , des ions H^+ et de l'ATP, qui activent les canaux ioniques et stimulent les nocicepteurs. De plus, les tissus environnants libèrent de la bradykinine, de l'histamine et des prostaglandines qui se fixent sur des récepteurs spécifiques, présents sur le corps cellulaire des nocicepteurs. Ces derniers sont alors stimulés et génèrent un influx nerveux jusqu'à la moelle épinière, pour transmettre l'information de cette lésion cutanée au cerveau.

- Lorsque l'inflammation est trop importante

Dans certaines situations, lorsque l'inflammation est importante ou non contrôlée, les nocicepteurs sont fortement stimulés. Ils libèrent alors de la substance P dans leurs collatérales en périphérie de la lésion, c'est le « réflexe d'axone ». Cette substance P stimule les mastocytes, qui libèrent à leur tour de l'histamine, ce qui amplifie et étend l'inflammation et donc la région douloureuse.

Le nocicepteur libère également du CGRP (calcitonin gene-related peptide, en français « peptide relié au gène de la calcitonine »), qui exerce une action vasodilatatrice grâce aux cellules musculaires lisses, favorise l'œdème et stimule la libération d'histamine par les mastocytes. L'inflammation est alors entretenue et amplifiée au niveau local, ce qui stimule fortement et en continu les nocicepteurs.

- Après la guérison de la lésion

Lorsque la lésion guérie et que l'inflammation est réduite, les nocicepteurs peuvent rester en état d'hyperexcitabilité et générer des potentiels d'action même en l'absence de stimulus. La sensation douloureuse n'est alors plus utile au corps humain et persiste malgré l'absence de stimulation périphérique, nous pouvons alors parler de douleur chronique neuropathique.

b. Sensibilisation médullaire

La sensibilisation médullaire se crée au niveau des synapses entre les nocicepteurs et les neurones secondaires au sein de la moelle épinière. Les fibres post-synaptiques ou neurones secondaires deviennent alors plus sensibles aux stimuli et génèrent des potentiels d'actions avec une moindre stimulation (11). La sensibilisation médullaire a deux principales conséquences, l'allodynie et l'hyperalgésie.

i. Hyperalgésie

Il s'agit d'une **hyperexcitabilité exacerbant la sensation douloureuse, auto-entretenu des récepteurs NMDA au glutamate** (13). Elle se met en place progressivement à cause du phénomène de plasticité neuronale.

Dans le cadre de douleurs aiguës récurrentes, il survient dans le neurone primaire des stimuli nociceptifs supraliminaire, c'est-à-dire une stimulation intense et répétée. Il s'en suit une libération accrue de glutamate et de substance P, déclenchée par l'entrée massive de calcium dans la fibre présynaptique, grâce aux canaux calciques voltage-dépendants surexprimés à la surface de la membrane. En effet, une lésion nerveuse en périphérie induirait une surexpression de la sous-unité α -2- δ des canaux calciques, d'après les observations effectuées sur des rats rendus neuropathiques (23).

La libération massive de glutamate sature les récepteurs AMPA. Le glutamate se fixe donc sur les récepteurs au NMDA et module leur ouverture. Ainsi, une quantité massive de calcium entre dans la cellule postsynaptique, ce qui va activer la voie des kinases (14) et non celle des phosphatases.

L'activation des kinases entraîne une hyperexcitabilité neuronale auto-entretenu et amplifiée, appelée hyperalgésie, par l'intermédiaire de trois mécanismes (24) :

- Les protéines kinases C sont activées et phosphorylent les récepteurs AMPA, qui restent actifs plus longtemps,
- La production de monoxyde d'azote (NO) est augmentée. Ce dernier diffuse dans la fente synaptique et favorise la libération du glutamate par le neurone pré-synaptique,
- Le calcium active l'adénylate cyclase, qui fournit de l'AMPc depuis l'ATP, ce qui stimule les protéines kinases A et la voie de signalisation des MAPK dans le noyau cellulaire. Il en résulte une augmentation de la synthèse protéique et notamment des récepteurs NMDA, qui sont alors exprimés à la membrane en plus grand nombre.

L'augmentation du nombre de récepteurs NMDA est responsable du phénomène de potentialisation à long terme, de mémoire à long terme, également appelé « wind-up » en anglais. En effet, cela crée une boucle d'amplification qui auto-entretient l'hyperexcitabilité neuronale.

ii. Allodynie

L'allodynie est une sensation douloureuse évoquée par une stimulation qui n'est normalement pas douloureuse (25). Une allodynie est observée lorsque le phénomène de sensibilisation médullaire survient au niveau d'une synapse entre une fibre A β impliquée dans les sensations tactiles et un neurone secondaire de la nociception, une simple pression devient suffisante pour déclencher des potentiels d'actions et ainsi un effleurement devient douloureux.

iii. Rupture de l'équilibre analgésie / hyperalgésie

La sensibilisation médullaire est, en temps normal, inhibée par les systèmes de contrôle sur voies ascendantes de la douleur qui libèrent des opioïdes. Cependant, l'augmentation du nombre de récepteurs NMDA au glutamate entraîne une diminution de l'efficacité des contrôles descendants. Il faudra libérer plus d'opioïdes pour obtenir une inhibition suffisante pour diminuer la fréquence des potentiels d'actions. La sur-stimulation de ces mécanismes sur le long terme entraîne donc une hyperalgésie ou une allodynie persistante et donc des douleurs chroniques, comme l'illustre la figure III ci-après (issue de (26)).

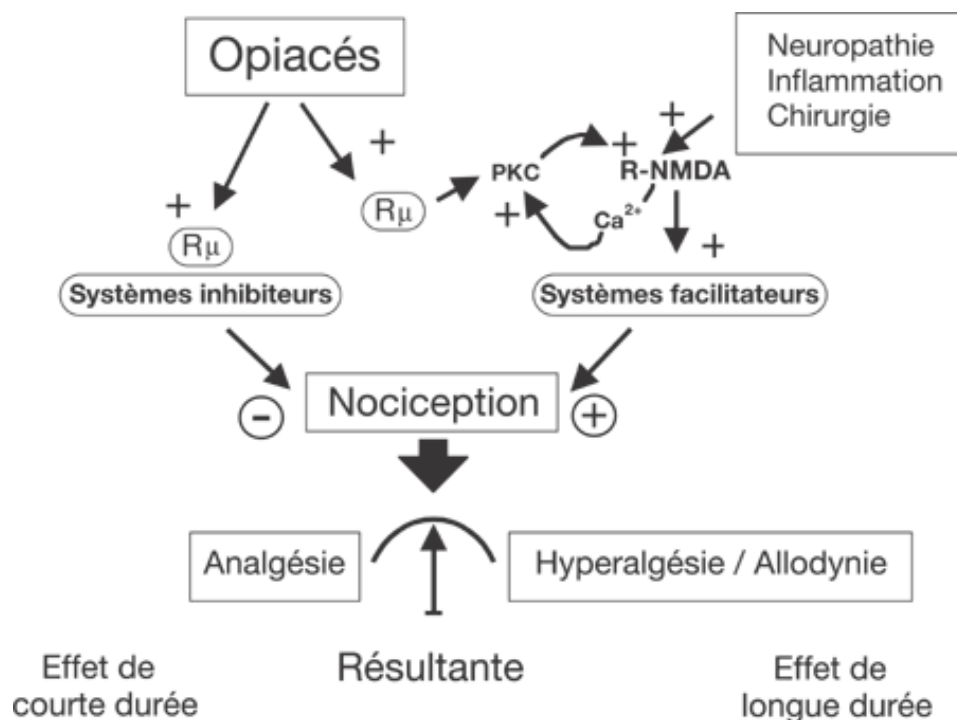


Figure III – Représentation schématique de la balance entre l'effet analgésique et l'effet hyperalgésique, régulé par les systèmes inhibiteurs et les systèmes facilitateurs

Les opiacés permettent de diminuer les influx nociceptifs. Les récepteurs μ ont des effets inhibiteurs, leur stimulation entraîne une diminution de l'excitabilité neuronale et donc une analgésie. Cependant, une neuropathie peut provoquer une surexpression des récepteurs NMDA au glutamate, induisant une hyperalgésie.

VI. Métabolisme de la sérotonine

Il est nécessaire de faire quelques rappels sur la production et le métabolisme de la sérotonine afin de comprendre par la suite les mécanismes d'action des compléments alimentaires et de la phytothérapie.

La sérotonine, 5-HT ou 5-hydroxytryptamine, est un neurotransmetteur présent au niveau périphérique et central. Elle est impliquée dans de nombreuses fonctions physiologiques au niveau du système nerveux central, telles que la nociception, la thermorégulation, la mémoire, le cycle veille/sommeil, les comportements et les humeurs. Elle participe également à la régulation de la vasoconstriction, de la contractilité cardiaque et du péristaltisme intestinal au niveau périphérique (27).

1. Production endogène de sérotonine

Les cellules entérochromaffines de l'intestin synthétisent 90% de la sérotonine retrouvée dans l'organisme. Elle est ensuite utilisée pour assurer ses fonctions physiologiques périphériques et est stockée dans les plaquettes. La sérotonine ne peut cependant pas franchir la barrière hémato-encéphalique. Ainsi, celle qui est retrouvée dans le système nerveux central est synthétisée in situ dans les noyaux du Raphé.

Les voies métaboliques sont cependant les mêmes quel que soit le lieu de production. **Le précurseur est le tryptophane, un acide aminé aromatique essentiel.** Ce dernier doit être apporté par l'alimentation, il ne peut être produit par le corps humain. Par la suite, il peut servir à la fabrication de protéines, être métabolisé en kynurénine, en sérotonine ou en mélatonine. Nous allons détailler ces voies métaboliques, illustrées ci-après, par la suite.

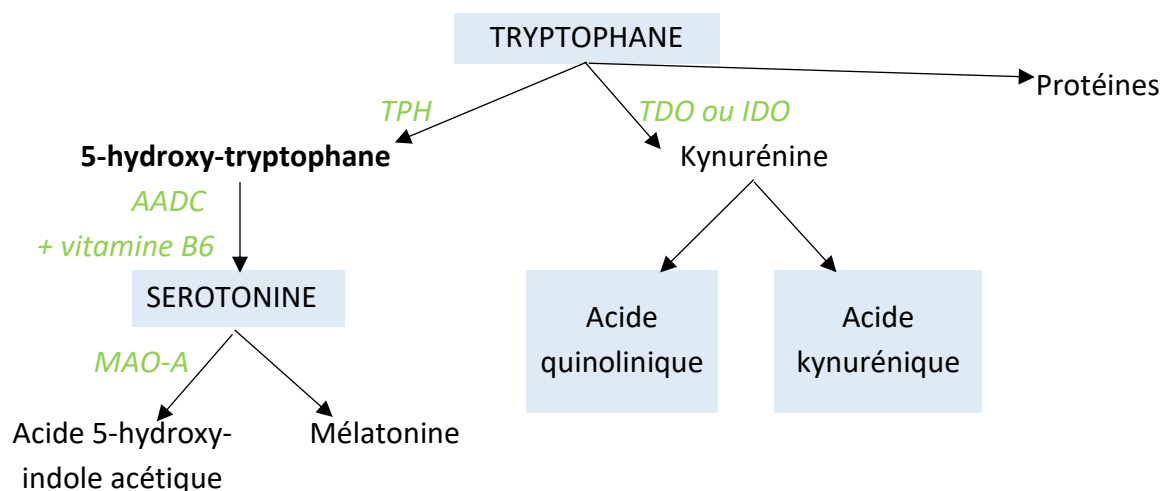


Figure IV - Schéma synthétique des voies métaboliques du tryptophane, illustrant les métabolites impliqués dans les voies nociceptives

La première étape de production de sérotonine est l'**hydroxylation du tryptophane par l'enzyme TPH (Tryptophane Hydroxylase) en 5-hydroxytryptophane ou 5-HTP**. Le cofacteur de la TPH, la Dihydrobioptérine réductase, est commun au métabolisme des autres acides aminés Phénylalanine et Tyrosine.

Par la suite, **le 5-HTP est métabolisé en sérotonine par l'AADC (la décarboxylase des acides aminés aromatiques)**, enzyme qui est également responsable de la décarboxylation de la DOPA (28). La vitamine B₆ est un cofacteur de cette enzyme AADC. Ces réactions enzymatiques sont illustrées dans le schéma suivant.

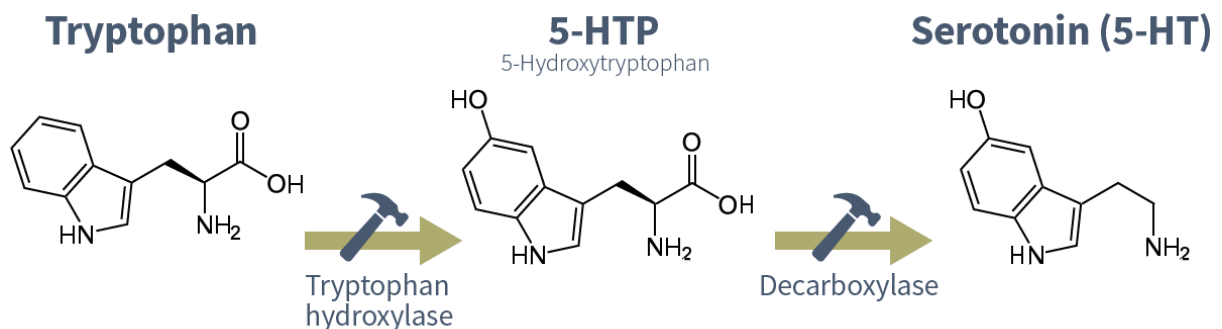


Figure V - Métabolisme du tryptophane en sérotonine (29)

La synthèse de sérotonine est régulée par plusieurs paramètres. Les acides aminés Phénylalanine, Tyrosine, Leucine, Isoleucine et Valine entrent en compétition avec le Tryptophane pour les voies métaboliques. Une concentration sanguine élevée en tryptophane par rapport aux autres acides aminés sera donc bénéfique pour la synthèse de sérotonine. De plus, des concentrations sanguines élevées en produits finaux, principalement la sérotonine et la mélatonine, entraîne un rétrocontrôle négatif sur la production de sérotonine. Les hormones thyroïdiennes et les glucocorticoïdes stimulent quant à eux l'activité de la TPH (28).

2. Métabolites de la voie de biosynthèse de la sérotonine

a. Métabolites de la sérotonine

La sérotonine est dégradée de plusieurs manières. La voie principale est celle qui **implique la MAO-A (MonoAmine Oxydase A), qui dégrade la sérotonine en 5-hydroxyindole acétaldéhyde**. Ce dernier est ensuite métabolisé en un composé inactif, le 5-HIAC (Acide 5-hydroxyindole Acétique) qui sera éliminé par voie urinaire.

Les enzymes MAO régulent la dégradation métabolique des catécholamines et de la sérotonine, après leur recapture dans la fente synaptique. La MAO-A dégrade l'adrénaline, la noradrénaline et la sérotonine. La MAO-B quant à elle est impliquée dans le métabolisme de la dopamine.

Notons que la sérotonine est également utilisée pour produire de la mélatonine dans l'épiphyse. Il existe également d'autres voies métaboliques qui dégradent la sérotonine, notamment en composés pigmentés inactifs.

b. Autres métabolites du tryptophane

Le tryptophane est également métabolisé par les enzymes IDO (Indoléamine 2,3-dioxygénase) et TDO (Tryptophane 2,3-dioxygénase). Ces voies métaboliques sont stimulées par les glucocorticoïdes et l'interféron- γ dans les situations de stress. Le tryptophane est métabolisé en kynurénine, puis en deux métabolites actifs après plusieurs réactions enzymatiques : l'acide kynurénique et l'acide quinolinique.

Ces deux molécules jouent un rôle dans la régulation de l'hyperalgésie. L'acide kynurénique est neuroprotecteur, c'est un antagoniste des récepteurs NMDA et des récepteurs $\alpha 7$ -nicotiniques. L'acide quinolinique exerce une action neurotoxique, il s'agit d'un agoniste des récepteurs au NMDA. A l'équilibre, ces deux métabolites permettent l'homéostasie du système de contrôle de la douleur impliquant les récepteurs NMDA. Cependant une activation intense de cette voie, en particulier en situation de stress chronique, peut conduire à une déplétion en tryptophane et donc en sérotonine (30) et donc à une dérégulation des systèmes de contrôle de la douleur impliquant les récepteurs NMDA.

3. Récepteurs sérotoninergiques

Il existe une quinzaine de récepteurs sérotoninergiques, regroupés en 7 familles (5HT₁, 5HT₂, 5HT₃, 5HT₄, 5HT₅, 5HT₆ et 5HT₇). Ce sont des récepteurs métabotropiques, c'est-à-dire couplés aux protéines G, à l'exception des récepteurs 5HT₃ qui sont des récepteurs canaux, également appelés ionotropiques.

- **Les récepteurs 5HT₃** : sont ionotropes. Leur activation par la sérotonine entraîne l'entrée de calcium et de sodium et donc une dépolarisation de la cellule. Cela déclenche un PPSE (Potentiel Post-Synaptique Excitateur).
- **Les récepteurs 5HT₁** : sont couplés à une protéine Gi. Leur activation par la sérotonine entraîne l'inhibition de l'adénylate cyclase et donc une diminution de la concentration en AMP cyclique. La protéine kinase A est inactivée et le potassium fuit en extracellulaire.

Cela entraîne une hyperpolarisation de la cellule et donc un PPSI (Potentiel Post-Synaptique Inhibiteur). Ces récepteurs sont localisés sur les neurones présynaptiques, ce sont des autorécepteurs qui exercent un rétrocontrôle inhibiteur sur la libération de sérotonine dans la fente synaptique.

- **Les récepteurs 5HT₂** : sont couplés à une protéine Gq. Leur activation entraîne une libération de NO qui relaxe les cellules musculaires lisses. Cela permet une vasodilatation.
- **Les récepteurs 5HT₄, 5HT₆ et 5HT₇** : sont couplés à une protéine Gs. Leur activation stimule l'adénylate cyclase et donc la production d'AMP cyclique. Cela a pour conséquence une hyperpolarisation et donc un PPSE. Ces récepteurs sont principalement situés sur les cellules du tractus digestif et permettent le contrôle du péristaltisme.

4. Homéostasie du système sérotoninergique

L'homéostasie est assurée par les autorécepteurs sérotoninergiques, les enzymes MAO-A et les transporteurs SERT (Transporteur Sélectif de Recapture de la Sérotonine) (27).

Les autorécepteurs sérotoninergiques sont les récepteurs 5HT_{1A}, 5HT_{1B} et 5HT_{1D} qui diminuent l'excitabilité neuronale. Les récepteurs 5HT_{1B} et 5HT_{1D} sont situés sur les neurones présynaptiques et diminuent la libération de neurotransmetteurs dans la fente synaptique, par exemple le glutamate et la substance P dans la moelle épinière. Les récepteurs 5HT_{1A} sont situés sur les neurones post-synaptiques et favorisent l'hyperpolarisation cellulaire, ils diminuent donc la capacité neuronale à générer des potentiels d'action.

Les enzymes MAO-A dégradent la sérotonine en composés inactifs après sa recapture dans la fente synaptique par le transporteur SERT.

La figure ci-après synthétise tout cela.

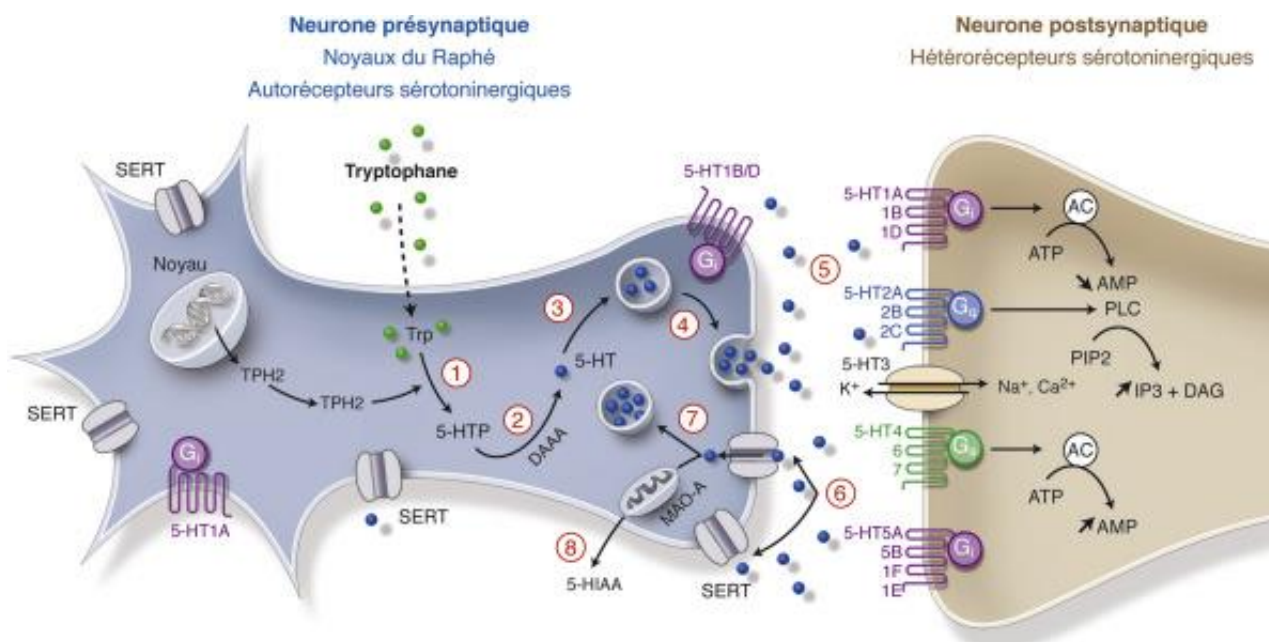


Figure VI - Synthèse de sérotonine dans les neurones des noyaux du Raphé

Source : « Les bases de pharmacologie fondamentale du système sérotoninergique : application à la réponse antidépressive (David DJ, Gardier AM). » (27)

Etape 1 : Le tryptophane (Trp) est métabolisé en 5-hydroxytryptophane (5-HTP) grâce à l'enzyme tryptophane hydroxylase (TPH2).

Etape 2 : La décarboxylase des acides aminés aromatiques (AADC) transforme ensuite le 5-HTP en sérotonine (5-hydroxytryptamine ou 5-HT).

Etape 3 : la sérotonine est stockée dans des vésicules intracellulaires à l'aide du VMAT (transporteur vésiculaire de monoamines de type 2).

Etape 4 : l'entrée de calcium permet la libération de sérotonine.

Etape 5 : la sérotonine agit sur l'un des différents récepteurs sérotoninergiques.

Etape 6 : La majorité de la sérotonine libérée est ensuite recaptée grâce au SERT (transporteur sérotoninergique).

Etapes 7 et 8 : ensuite, soit la sérotonine réintègre des vésicules, soit elle est dégradée en 5-hydroxy-indole acétique (5-HIAA) grâce à la monoamine-oxydase de type A (MAO-A).

PARTIE 2

CONSEIL OFFICINAL EN MICRO-NUTRITION

I. Rôle du « deuxième cerveau » : notre intestin

1. Introduction

a. Appellation de « deuxième cerveau »

Notre intestin est communément appelé « deuxième cerveau », puisque nous savons aujourd'hui que 200 millions de neurones y sont présents et composent le système nerveux entérique. Il est indispensable de prendre en considération cet acteur pour expliquer la physiologie du système de la douleur, d'autant plus qu'il joue un rôle important dans le métabolisme du tryptophane. L'interaction avec le système nerveux central est permanente et bidirectionnelle. Des recherches récentes (31) ont identifié un 3^{ème} acteur impliqué dans cet axe, le microbiote. Il prendrait part à la communication et jouerait un rôle sur le fonctionnement cérébral, en plus de ses fonctions métaboliques et immunitaires.

On estime que 10^{14} microorganismes vivent sur ou dans notre corps humain, soit 2 à 10 fois plus que le nombre de cellules qui composent notre corps (32). Ces microorganismes sont des bactéries, des virus, parasites et champignons non pathogènes, qui sont présents sur notre peau et dans le tube digestif, notamment au niveau du colon.

b. Modulation du microbiote au cours de la vie

La composition quantitative et qualitative du microbiote s'acquiert au cours des cinq premières années de vie, en fonction de nombreux facteurs déterminants. Son établissement est notamment modulé par le mode d'accouchement et l'âge gestationnel. Le développement du microbiote se réalise en parallèle de la croissance, de la fabrication et maturation des neurones dans le jeune cerveau (33). Par ailleurs, le développement neuronal est médié par la microglie, dont les cellules sont maturées et activées par le microbiote intestinal, suggérant un lien étroit entre ces microorganismes et le fonctionnement cérébral.

Au cours de la vie, le microbiote évolue lors de modifications environnementales importantes, comme la puberté, la grossesse, la ménopause, l'exposition au stress ou la prise d'antibiotiques. Il a également été remarqué que l'alimentation et le mode de vie pouvaient impacter sur le microbiote et être à l'origine d'une variabilité.

2. L'axe microbiote – intestins – cerveau

a. Métabolisme bactérien

Les nutriments issus de l'alimentation rencontrent le microbiote intestinal avant d'être absorbés et sont métabolisés par les bactéries. Ces métabolites servent avant tout au « cross-feeding », c'est-à-dire que les microorganismes se nourrissent entre eux. Les substrats sont également libérés dans la circulation sanguine pour une action systémique.

- **Métabolisme des protéines :** de nombreuses souches possèdent une activité protéolytique, notamment *Bacteroides*, *Clostridium*, *Propionibacterium*, *Streptococcus* et *Lactobacillus* (34). La dégradation d'une protéine permet aux bactéries de disposer de carbone et d'azote, et rend disponible pour le corps humain de nombreux acides aminés qu'il ne peut synthétiser par lui-même (35), notamment le tryptophane.
- **Métabolisme des glucides :** les bactéries *Clostridium*, *Bacteroides*, *Ruminococcus*, *Propionibacterium* et *Eubacterium* possèdent des activités fibrolytiques et hydrolytiques (35). Elles sont capables d'utiliser les polysaccharides non digérés par le tractus digestif, c'est-à-dire les constituants de la paroi des végétaux et l'amidon. Le métabolisme de ces glucides permet de former des polyphénols, des vitamines – principalement la vitamine B₈ et la B₁₂ (35) – et des acides gras à chaîne courte à savoir l'acétate, le butyrate et le propionate.
- **Métabolisme des lipides :** les lipides étant majoritairement absorbés dans l'intestin grêle, une très faible fraction parvient au colon où réside la plus grande masse du microbiote intestinal. Leur métabolisme par les bactéries est donc peu important.

b. Communication bidirectionnelle

L'axe microbiote-intestin-cerveau est composé du système nerveux central (SNC), du système nerveux autonome, du système nerveux entérique et de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. Les nombreuses lignes de communication neuronales et hormonales sont bidirectionnelles et permettent d'influencer les activités des cellules effectrices intestinales d'une part et les cellules du cerveau d'autre part.

Le SNC peut moduler la production de mucus, la motilité et la fonction immunitaire entérique. Dans l'autre sens, le microbiote peut moduler la production de neurotransmetteurs comme la sérotonine et le GABA, l'excitabilité des nerfs sensoriels afférents et il peut produire divers métabolites bactériens capables de stimuler le système nerveux sympathique (36). Les bactéries produisent également des neurotransmetteurs, tels que la sérotonine, le GABA, la dopamine, la noradrénaline, l'acétylcholine et l'histamine. Cet axe est véritablement

bidirectionnel et ainsi les « deux cerveaux » du corps humain s'autorégulent et s'influencent continuellement. La figure ci-après schématise ces voies de communication :

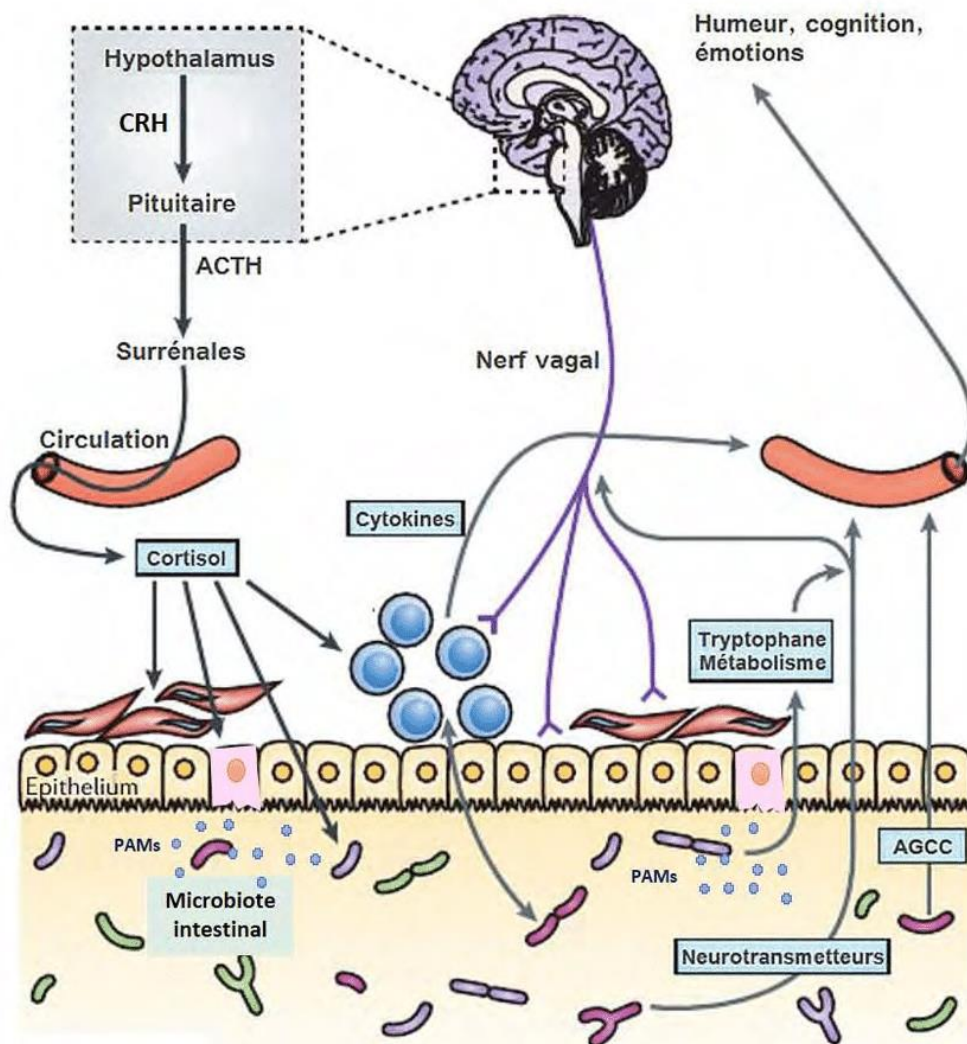


Figure VII - Les voies impliquées dans la communication bidirectionnelle entre le microbiota intestinal et le cerveau

Source : article de J.Cryan et T.Dinan (31)

Les glandes surrénales libèrent dans la circulation sanguine du cortisol, après stimulation par l'ACTH sécrétée par la glande pituitaire (ou hypophyse). Le cortisol joue un rôle sur le système entérique et le microbiote.

Dans l'autre sens, les bactéries du microbiote intestinal libèrent des neurotransmetteurs et des acides gras à courte chaîne (AGCC) dans la circulation sanguine, pour exercer des actions sur le système nerveux central.

3. Implication dans la nociception

a. Etudes précliniques

Plusieurs études ont comparé des animaux axéniques (nés et élevés en conditions stériles, donc dépourvus de microbiote intestinal) et des animaux conventionnels (nés et élevés en conditions non contrôlées d'un point de vue microbiologique, donc qui possèdent un

microbiote intestinal complexe). Cette comparaison a révélé que l'absence de microbiote intestinal était liée à une diminution des concentrations cérébrales en neurotransmetteurs monoaminergiques (sérotonine, dopamine et noradrénaline), avec une diminution de la maturation de la microglie et une augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique (37) (38).

Les études ont démontré que des souris élevées en atmosphère stérile depuis leur naissance développent une activité intensive de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien avec une plus forte libération d'ACTH et de cortisol en réponse à un événement stressant, par rapport aux autres animaux (33). Cette réponse se normalise après une colonisation du tube digestif de ces souris par des bactéries commensales de souris saines.

b. Etudes cliniques

i. Utilisation des métabolites bactériens

- Butyrate et acides gras à courte chaîne

Le butyrate aurait des effets analgésiques, par deux principaux mécanismes. Premièrement, il stimule la production de sérotonine par les cellules entérochromaffines de l'intestin en se liant au récepteur TRPV₁ (transient receptor potential vanilloid type 1) (39).

Deuxièmement, il exerce une action anti-inflammatoire. Le butyrate ainsi que les autres AGCC inactiveraient le facteur pro-inflammatoire NF- κ B et inhiberaient la libération de TNF α (40). Le NF- κ B est un des principaux facteurs de transcription régulant les gènes impliqués dans l'immunité innée, le contrôle du cycle cellulaire et l'apoptose. Le TNF α augmente l'amplitude des courants excitateurs induits par le glutamate et ce dernier est notamment responsable du phénomène d'hyperalgésie lorsqu'il est présent dans la fente synaptique de manière abondante et prolongée. **L'inhibition de la libération de TNF α par les acides gras à courte chaîne pourrait alors limiter la survenue du phénomène d'hyperalgésie et donc ralentir le passage de douleur aiguë à douleur chronique.**

- Sérotonine

Elle est synthétisée à partir du Tryptophane par plusieurs souches bactériennes, notamment *Escherichia coli* K-12, *Hafnia alvei*, *Klebsiella pneumoniae*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactococcus lactis* subsp. *cremoris*, *Morganella morganii* et *Streptococcus thermophilus* (41). Cette capacité n'a cependant pas été démontrée au sein même de l'intestin, à notre connaissance. De plus, la sérotonine est largement utilisée dans tout le corps mais 95% se trouve dans le tractus gastro-intestinal, principalement dans les cellules entérochromaffines épithéliales où elle régule notamment la motilité gastro-intestinale et les sécrétions intestinales. **A notre connaissance, la potentielle stimulation de cette production grâce à**

l'alimentation ne permettrait donc pas de stimuler les mécanismes de régulation des influx douloureux.

ii. Enrichissement de l'alimentation

L'étude MicroObese (42) a montré qu'un enrichissement en protéines, fibres et glucides à faible index glycémique combiné à une restriction énergétique entraîne une amélioration de 30% de la diversité microbienne au bout de 6 semaines. A l'inverse, chez les patients ayant une alimentation pauvre en fibres, fruits et légumes, nous observons un microbiote appauvri avec une diminution de bactéries aux propriétés anti-inflammatoires et un enrichissement en bactéries aux propriétés pro-inflammatoires.

La composition qualitative et quantitative du microbiote semble s'adapter à la composition de l'alimentation de son hôte, pour pouvoir y répondre au mieux et produire les métabolites appropriés. Ainsi, la richesse de notre microbiote, en termes de nombre et de diversité, pourrait être modulée par nos caractéristiques alimentaires. **Le microbiote intestinal est adapté à son hôte et peut répondre rapidement à une modification de l'alimentation** (43).

Cette adaptation au court du temps suggère de nouvelles voies thérapeutiques telles que la prise d'aliments prébiotiques ou de probiotiques. Cela permettrait une restauration de l'homéostasie, ou d'améliorer la capacité naturelle du microbiote à moduler certaines voies physiologiques du corps humain. Dans le cadre de la nociception, nous pouvons imaginer que cela permettrait de favoriser le bon rétrocontrôle sur le cerveau et ainsi diminuer le niveau de stress et le niveau inflammatoire, intriqués dans les mécanismes de la douleur chronique.

4. Ce que nous pouvons préconiser

A notre connaissance, aucune souche n'a été démontrée comme réellement bénéfique dans la prise en charge des douleurs, ni dans la potentialisation de l'efficacité de la sérotonine dans le système nerveux.

DOULEUR ET MICROBIOTE

Ce que nous pouvons préconiser

Une alimentation équilibrée apparaît comme réellement bénéfique, avec un bon apport en prébiotiques pour favoriser l'équilibre du microbiote. Nous pouvons préconiser une **consommation quotidienne et variée de fruits et légumes**, apportant de bonnes fibres.

De plus, **des probiotiques peuvent être proposés pour régénérer la flore** après une prise d'antibiotique ou un épisode diarrhéique.

II. Nutrition

Je n'aborderai pas ici les principes de l'alimentation anti-inflammatoire, bénéfique dans la prise en charge des douleurs mais sans lien direct avec les transmissions sérotoninergiques.

La sérotonine apportée par l'alimentation ou synthétisée par les cellules entérochromaffines est principalement utilisée au niveau périphérique, en effet seule une très petite fraction de sérotonine traverse la barrière hémato-encéphalique. Par conséquent, pour stimuler sa production directement dans le cerveau, il faut apporter son précurseur, le tryptophane, qui peut traverser la barrière hémato-encéphalique (44).

Le tryptophane est un acide aminé essentiel ou indispensable, c'est-à-dire qui ne peut pas être synthétisé par le corps humain, tout comme la valine, la leucine, l'isoleucine, la lysine, la thréonine, la méthionine, la phénylalanine et l'histidine. Notons que les bactéries du microbiote intestinal peuvent le synthétiser mais cet apport est insuffisant par rapport aux besoins journaliers (45). Il est donc nécessaire d'apporter le tryptophane par l'alimentation, en assurant un apport suffisant et complet en protéines de bonne qualité.

1. Apport et besoins en protéines

Les protéines sont des macromolécules constituées d'un enchaînement d'acides aminés reliés par des liaisons peptidiques (46). Les protéines se trouvent dans de nombreux aliments, en particulier les viandes et poissons, les féculents complets, les légumineuses (pois chiche, lentilles, haricots secs, soja...), les produits laitiers, les œufs et les fruits à coque (amande, noix de cajou...).

Après ingestion, les protéines sont tout d'abord digérées au niveau de l'estomac par la pepsine, puis par les protéases pancréatiques au niveau du duodénum et enfin par les protéases intestinales au niveau des microvillosités. Leur dégradation aboutit à la libération d'acides aminés libres et de petits peptides, qui sont alors absorbés par la muqueuse de l'intestin grâce à un système de transport actif.

a. Besoins nutritionnels en protéines

Il est nécessaire d'assurer un apport suffisant en acides aminés quotidien pour garantir l'homéostasie du corps humain, c'est-à-dire le fonctionnement métabolique, physiologique et l'entretien de base (46). Les protéines ont un rôle essentiel au bon fonctionnement de l'organisme. Nous distinguons des protéines structurales, qui confèrent une rigidité et maintiennent l'organisation spatiale des cellules comme le collagène et la kératine, des protéines de transport, par exemple l'albumine dans le plasma sanguin, des protéines

motrices telle que la myosine qui permet aux muscles de se contracter, des protéines de stockage... mais également des enzymes, des anticorps, des hormones et des récepteurs qui sont la plupart du temps constitués de protéines.

L'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) et l'ANSM (Agence Nationale de la Sécurité des Médicaments et autres produits de santé) ont alors défini le Besoin Moyen Estimé (BME) en acide aminé comme « *l'apport quotidien moyen estimé couvrir les besoins de la moitié des individus en bonne santé appartenant à un sous-groupe d'âge, de sexe et d'état physiologique* » (47).

Les protéines doivent représenter 10 à 27% de notre apport énergétique quotidien, pour un individu adulte de moins de 60 ans, ce qui équivaut à un apport entre 0,83 et 2,2 g/kg/jour de protéines (45) (48) (49).

b. Qualité des protéines

i. Indice chimique

Les protéines ne sont cependant pas toutes de même qualité. Le score de qualité, appelé indice chimique, est attribué selon la composition en acides aminés de l'aliment et notamment les acides aminés indispensables (49). Ce score est de 100% si l'aliment contient tous les acides aminés.

Les protéines d'origine animale comportent tous les acides aminés y compris les acides aminés indispensables (46) (49), leur indice chimique est donc de 100%. Cependant les produits d'origine animale sont souvent plus riches en lipides saturés.

Les protéines d'origine végétale quant à elles ne comportent pas tous les acides aminés et, de manière générale, ont une teneur plus faible en acides aminés indispensables (46). Leurs indices chimiques seront donc inférieurs à 100% (49). Les céréales sont déficientes en lysine, qui est alors l'acide aminé limitant de cette source alimentaire, mais riches en acides aminés soufrés (méthionine et cystéine). Par ailleurs, les légumineuses sont sub-déficientes en acides aminés soufrés mais riches en lysine (46), d'où **l'importance de varier les sources**. De manière générale, le tryptophane est peu abondant dans les différentes sources protéiques.

ii. Digestibilité

La méthode officielle d'évaluation de la qualité des protéines alimentaires est le score SCCD (Score Chimique Corrigé de la Digestibilité), ou PD-CAAS (Protein-Digestibility Corrected Amino Acid Score) en anglais, introduit par l'OMS en 1991 (49). Le score SCCD correspond à

l'indice chimique multiplié par la digestibilité. La digestibilité des protéines, ou leur biodisponibilité, est la proportion de protéines absorbées après leur ingestion (49).

2. Apports et besoins en tryptophane

a. Besoins, ANC et carences

L'apport recommandé de tryptophane, selon l'ANSM et l'OMS est de **4 mg / kg / jour** (49) (45) en moyenne, ou plus précisément entre **250 mg/jour pour les hommes et 160 mg/jour pour les femmes** (50).

Le tryptophane est l'acide aminé le moins abondant de la plupart des protéines, il représente environ 1% du total des acides aminés des protéines végétales et 1,5% de celui des protéines animales. Cependant, il est rarement l'acide aminé limitant. En effet, l'apport recommandé en protéines chez un adulte est de 56 g/jour pour les hommes et de 44 g/jour pour les femmes, ce qui apporte environ entre 500 et 700 mg de tryptophane/jour (50). **L'apport en tryptophane quotidien est donc largement suffisant, à condition de consommer suffisamment de protéines en termes de quantité et de qualité.**

b. Conseils à l'officine

i. Conseils nutritionnels généraux

Pour rejoindre le cerveau, lieu de production de la sérotonine neurale, le tryptophane doit traverser la barrière hémato-encéphalique. Son transport est en compétition avec les autres acides aminés neutres à savoir la leucine, l'isoleucine, la valine, la tyrosine et la phénylalanine (45). La synthèse de sérotonine dépend donc de la concentration plasmatique du tryptophane et des autres acides aminés neutres, concentrations qui varient en fonction de la quantité et la qualité des protéines ingérées. **Il est donc primordial d'apporter au quotidien une quantité de protéines suffisante, de bonne qualité et de sources variées. Cela rejoint les conseils nutritionnels généraux : il faut manger de tout, en quantité adaptées.**

ii. Les compléments alimentaires

Il existe tout de même des compléments alimentaires à base de tryptophane, pour les patients carencés qui n'ont pas une alimentation équilibrée. Les compléments alimentaires vendus en France peuvent contenir au maximum 220 mg de tryptophane. Cela correspond au besoin nutritionnel moyen du tryptophane, c'est-à-dire 4 mg/kg/jour (51).

Des effets indésirables tels que des céphalées, une somnolence ou des nausées ont été observés pour des doses plus élevées de tryptophane. La LOAEL (Lowest Observed Adverse Effect Level) est de 3 g/jour (51), ce qui est bien supérieur à la quantité maximale de tryptophane présente dans un complément alimentaire.

iii. Interactions médicamenteuses

Certains médicaments ont un mécanisme d'action lié au tryptophane, tels que les IMAO (inhibiteurs de monoamine oxydase), les IRS (inhibiteurs de la recapture de la sérotonine), les benzodiazépines et les phénothiazines. L'apport concomitant de tryptophane potentialiserait les effets indésirables de ces médicaments.

La consommation aigue d'alcool est également à prendre en compte. En effet, l'alcool stimule l'activité de l'enzyme tryptophane-2,3-dioxygénase, qui favorise la voie des kynurénines au détriment de la production de sérotonine. Il en résulte une forte augmentation du taux cérébral d'acide kynurénique, un antagoniste des récepteurs au NMDA, responsable de l'amnésie qui survient après l'ivresse (52). Il faut donc rappeler aux patients prenant des compléments alimentaires à base de tryptophane (ou des médicaments tels que les IMAO, IRS, benzodiazépines ou phénothiazines) de ne pas consommer d'alcool pendant leur traitement.

TRYPTOPHANE : ce que nous pouvons préconiser

Pour conclure, il est possible d'apporter du tryptophane grâce à des compléments alimentaires, cependant son apport par l'alimentation est rarement insuffisant.

Il est donc plus judicieux de stimuler son utilisation par les neurones grâce à des compléments alimentaires qui favorisent la production de sérotonine, tels que les vitamines B, le magnésium, ou les plantes telles que la rhodiole, le griffonia ou le millepertuis.

III. Micro nutrition

La micro-nutrition consiste à satisfaire les besoins en micronutriments, c'est à dire les vitamines, minéraux, acides gras et oligo-éléments, qui sont nécessaires à l'organisme en petites quantités (53). Elle est complémentaire à la nutrition, qui concerne les macroéléments tels que les glucides, lipides et protéines devant être apportés en quantité importante.

Les compléments alimentaires sont des « *denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés, commercialisés sous forme de doses* » (Directive Européenne 2002/46/CE). Ils englobent les vitamines, minéraux ainsi que la phytothérapie visant à maintenir l'état physiologique normal afin de diminuer les facteurs de risque de survenue de maladies.

Les compléments alimentaires suivent des réglementations différentes des médicaments. Ils ne peuvent pas revendiquer des indications thérapeutiques puisqu'ils ne sont pas soumis aux règles d'autorisation de mise sur le marché (AMM). Les études précliniques et cliniques coûteuses, nécessaires aux médicaments pour évaluer leur efficacité et toxicité, ne sont pas réalisées pour eux.

Certaines substances sont présentes dans les médicaments et les compléments alimentaires, c'est le cas de certaines vitamines (par exemple la vitamine D et la vitamine B₁₂). Cependant les doses sont moindres dans ces derniers car ils sont destinés à rééquilibrer le statut de l'organisme et non prétendre un effet thérapeutique. Une véritable carence vitaminique nécessite un avis médical et la prise de médicaments.

Le pharmacien et son équipe ont un réel rôle à jouer dans les conseils associés aux compléments alimentaires et leur bon usage. En effet, ils peuvent être commercialisés en dehors des pharmacies mais ne sont pas sans risque sur la santé pour autant.

Le Synadiet (Syndicat National des Compléments Alimentaires (54)) publie chaque année l'observatoire du marché des compléments alimentaires. Ces derniers représentent 52% des parts de marché en pharmacie, soit 1,8 milliards d'euros de chiffre d'affaire et sont en constante évolution. 93% des français ont une bonne image des compléments alimentaires et reconnaissent leurs bénéfices pour la santé (55).

1. Apport en vitamines du groupe B

a. ANC, nutrition et carences

i. Vitamine B1 – thiamine

- Apports nutritionnels conseillés

Les ANC en thiamine sont de 1,5 mg/J chez l'homme et de 1,2 mg/J chez la femme adulte (56). La vitamine B₁ se trouve dans les **légumineuses et céréales complètes**, ainsi que dans les produits animaux (**viande de porc** principalement, **abats, œufs et laitages**) (57). Il n'y a pas de stockage de la thiamine dans l'organisme, l'excès est directement éliminé dans les urines. Il ne peut ainsi pas y avoir de surcharge ni de surdosage en thiamine.

- Carences

Une carence peut être favorisée dans les situations de surconsommation (alcoolisme chronique, surconsommation de glucose) (58) ou la grossesse. La consommation importante de thé ou de café diminue l'absorption de la thiamine, ainsi que la consommation de poissons crus puisqu'ils contiennent des thiaminases, qui hydrolysent la vitamine B₁ (59).

Aujourd'hui, **30 à 50% des français se trouvent en état de pré-carence** (60) et devraient se supplémenter ou surveiller leur alimentation. Notons qu'un déficit sévère peut entraîner la maladie de Bériberi regroupant des neuropathies périphériques, un arrêt cardiaque et une encéphalopathie.

ii. Vitamine B2 – riboflavine

- Apports nutritionnels conseillés

Les ANC sont de 1,8 mg/J chez l'homme et 1,5 mg/J chez la femme adulte (56). La riboflavine est également présente dans les **céréales complètes**, les **légumineuses** et les produits d'origine animale (**viande, œufs, laitages**), ainsi que dans tous les **légumes verts** (57).

- Carence

La carence est très rare, une alimentation classique permet d'apporter une quantité suffisante de riboflavine.

iii. Vitamine B6 – pyridoxine

- Apport nutritionnel conseillé

Les ANC en vitamine B₆ sont de 1,8 mg/J pour les hommes et 1,5 mg/J pour les femmes (56) (61). La vitamine B₆ est apportée dans l'alimentation par les **noix**, la **levure de bière**, le **germe de blé**, les **poissons** et les **abats** (57).

- Carence

Une partie importante de la population française, **30 à 50%, a des apports journaliers inférieurs à ces recommandations** (60). Une déficience importante en pyridoxine est caractérisée par une dermatite, une anémie microcytaire, des crises convulsives (59) ainsi que par une irritabilité et une altération de l'attention, voire un état dépressif **puisque la synthèse de sérotonine nécessite de la vitamine B₆**.

Il apparaît donc comme nécessaire de supplémenter la population, d'autant plus dans les situations de carences telles que une malnutrition protéino-calorique, une activité sportive intense et fréquente (62), un alcoolisme chronique (63), des troubles du métabolisme comme une hyperthyroïdie (63), ou lors d'une perturbation induite par des médicaments (isoniazide principalement et contraceptifs oraux oestrogéniques) (59) (64).

Nous ne parlerons pas ici de la diminution de la vitamine B₆ entraînée par un alcoolisme chronique, puisque dans ce cas-là le patient doit être orienté vers un centre spécialisé. Une supplémentation en vitamine B₆ par le pharmacien n'aidera pas le patient.

iv. Vitamine B₁₂ – cobalamine

- Apports nutritionnels conseillés

Les ANC pour la vitamine B₁₂ s'élèvent à 4 µg/J (56). Elle est produite par notre microbiote intestinal et est présente dans **tous les aliments d'origine animale** (abats, poissons, produits laitiers) (57).

- Carences

La carence en vitamine B₁₂ est assez rare dans la population générale puisque l'organisme possède une réserve hépatique de plusieurs années. Malgré cela, plusieurs étiologies de carence en B₁₂ peuvent être retrouvées chez les patients présentant :

- Une carence d'apport chez les **patients végétaliens sans supplémentation** (58) ou les **sujets dénutris** (65)
- Un syndrome de malabsorption digestive telle que la **maladie de Biermer**, une maladie auto-immune entraînant la destruction de la muqueuse gastrique,
- Un syndrome de non-dissociation de la vitamine B₁₂ de ses protéines porteuses (65), notamment développé suite à une prise au long terme de **metformine** ou **d'inhibiteurs de la pompe à proton** (58), mais également suite à une **chirurgie gastrique** (by-pass pour l'obésité) (65)
- Une oxydation de la vitamine B₁₂ induite par une administration chronique de MEOPA (mélange équimolaire d'oxygène et de protoxyde d'azote) (66).

Nous aborderons ici les cas de la metformine et des inhibiteurs de la pompe à protons qui entraînent une diminution de l'absorption de cobalamine.

- **Metformine et vitamine B₁₂** : la metformine est un dérivé de biguanide utilisé en première intention dans le traitement du diabète de type 2. Parmi les effets indésirables de ce médicament, nous notons une carence en vitamine B₁₂ retrouvée chez 10 à 30% des patients (67) (68) (69) (70), pouvant entraîner entre autres des neuropathies et des anémies macrocytaires. Le diabète peut également causer des neuropathies périphériques chez près de la moitié des patients (67). Le diagnostic de la neuropathie diabétique ne peut être distingué de celui de la neuropathie induit par une carence en vitamine B₁₂ (67), or la prise en charge est totalement différente. Nous pourrions effectuer des dosages systématiques de cobalamine chez les patients traités par metformine, afin de prendre en charge les patients ayant un niveau bas de vitamine B₁₂ avant la survenue de neuropathies. La baisse du taux de B₁₂ survient trois à quatre mois après l'instauration du traitement antidiabétique (67). Le déficit en vitamine B₁₂ induit par la metformine serait lié à son antagonisme d'action au niveau du récepteur cubiline, qui permet l'absorption du complexe [vitamine B₁₂ – facteur intrinsèque] sur la muqueuse iléale (67) (69).
- **IPP et vitamine B₁₂** : les inhibiteurs de la pompe à protons ou IPP diminuent les sécrétions acides au niveau gastrique, or les réactions protéolytiques qui libèrent la vitamine B₁₂ des protéines issues de l'alimentation ne s'effectuent qu'en milieu acide (71). La prise au long court d'IPP induit alors une diminution de l'absorption de la vitamine B₁₂, pouvant entraîner un état de carence.

a. Implication dans la nociception

i. Etudes précliniques

Les études chez la souris par *D. S. França et al.* (72) et *R. M. Montiel-Ruiz et al.* (73), ainsi que chez le chat par *Q. G. Fu et al.* (74) montrent que les vitamines B ont des propriétés anti-nociceptives, anti-hyperalgésiques et anti-allodyniques. Elles entraînent une inhibition des transmissions nerveuses nociceptives au niveau médullaire et thalamique, suite à une stimulation nociceptrice.

L'effet analgésique de ces vitamines serait attribué à plusieurs mécanismes :

- **Inhibition de la synthèse et de l'activité des médiateurs inflammatoires** : les vitamines B₁, B₆ et/ou B₁₂ permettent une inhibition de la réponse nociceptive induite par le formaldéhyde chez le rat, ainsi qu'une réduction partielle de l'œdème de la patte arrière induit par ce test, après sept jours de traitement (72). Le mécanisme d'action de ces vitamines impliquerait donc une inhibition de la synthèse et de l'action des médiateurs

inflammatoires, impliqués dans la réponse au formaldéhyde. En effet, la réponse nociceptive induite par le formaldéhyde comporte deux phases. La première résulte de la stimulation des fibres afférentes C, la deuxième phase est issue de l'action des médiateurs de l'inflammation libérés localement. Lors de ce test, une réduction significative de la réponse nociceptive n'a été observée qu'après sept jours de traitement par vitamines B₁, B₆ et B₁₂, suggérant une action sur les molécules de l'inflammation.

- **Augmentation de la synthèse de sérotonine** : la vitamine B₆ est également fortement corrélée à la synthèse de sérotonine dans le système nerveux central (72). En effet, une carence en B₆ est associée à une teneur réduite en sérotonine dans l'hypothalamus (75) (76). De plus, l'apport de vitamine B₆ augmente la synthèse de sérotonine dans le cerveau, la pyridoxine étant le co-facteur de la décarboxylase d'acides aminés aromatiques, enzyme responsable du métabolisme du 5-hydroxy-tryptophane en sérotonine (77).

Les propriétés anti-nociceptives des vitamines B₁, B₆ et B₁₂ ne font cependant pas intervenir le système opioïde. En effet, la co-administration de naloxone, un antagoniste des récepteurs opioïdiques, ne modifie pas l'effet anti-nociceptif induit par l'administration des vitamines B₁, B₆ et B₁₂ (72).

Les conclusions des études chez l'animal sont limitées par la faible qualité de la plupart des essais. Les effectifs sont souvent faibles (74) voire non renseignés (72) et la puissance de l'essai n'est pas calculée. De plus, aucune randomisation n'est réalisée et les animaux ne sont pas comparés à un placebo. Le niveau de preuve est faible.

Concernant les doses de vitamines analysées, l'étude de *D. S. França et al.* (72) teste un mélange de vitamines dosé à 100 mg/kg de B₁ + 100 mg/kg de B₆ + 5 mg/kg de B₁₂, soit un rapport « similaire à celui des médicaments retrouvés pour un usage clinique ». Cependant nous n'avons pas trouvé de complément alimentaire ni médicament comportant ces doses de vitamines. De plus, aucune analyse statistique n'est réalisée.

L'étude de *Q. G. Fu et al.* (74) utilise du Neurobion® (Merck) dosé à 100 mg/kg de vitamine B₁ + 100 mg/kg de vitamine B₆ + 1 mg/kg de vitamine B₁₂. Les proportions ici sont conformes aux recommandations des ANC et similaires à ce qui existe sur le marché. Cependant les vitamines sont étudiées de manière associée, ce qui ne permet pas de définir l'efficacité de chacune. Un autre point important à considérer est le pH acide du Neurobion® à 3.5, pouvant également jouer un effet sur l'activité neuronale, l'inflammation et la nociception.

L'étude de *R. M. Montiel-Ruiz et al.* (73) analyse quant à elle les trois vitamines de manière individuelle ainsi que l'association des trois. Les quatre groupes ont montré un effet antinociceptif significatif.

De plus, la voie d'administration de cette dernière étude est la voie orale et non la voie intrathécale ou intraveineuse contrairement aux autres, ce qui est plus représentatif de ce qui pourrait être utilisé chez l'Homme dans le cadre d'un conseil officinal. L'étude des voies injectables permet un apport identique à tous les animaux de l'étude mais empêche d'analyser la cinétique particulière de la voie orale.

ii. Etudes cliniques

Chez l'Homme, l'apport en pyridoxine améliore les scores de la douleur chez les patients atteints du syndrome du canal carpien, une forme de neuropathie (78), ainsi que chez les patientes souffrant de syndromes prémenstruels et de dépression prémenstruelle (79).

- *Douleurs aiguës inflammatoires*

Dans le cadre des douleurs aiguës inflammatoires où des AINS (Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens) sont fréquemment prescrits ou pris en auto-médication, la co-administration de complexes de vitamines B₁, B₆ et/ou B₁₂ pourrait être bénéfique. En effet, il a été démontré en préclinique que **ces vitamines potentialisaient l'analgésie entraînée par les AINS** (80) (72), grâce à leur mécanisme d'action sur les médiateurs de l'inflammation.

Des essais cliniques chez l'Homme (81) (82) ont par ailleurs suggéré que la vitamine B₆ inhibait la synthèse de thromboxane A₂ et de leucotriène E₄, molécules pro-inflammatoires. La dose de vitamine B₆ étudiée est cependant très élevée (600 mg par jour) et pourrait entraîner une neuropathie (64). Il faudrait confirmer cette action anti-inflammatoire avec une dose moindre. De plus, les sujets choisis pour l'étude étaient exclusivement masculins et âgés d'entre 25 et 40 ans, ce qui n'est pas représentatif de la population générale.

Des études de meilleur niveau de preuve sont nécessaires pour conclure sur un intérêt thérapeutique éventuel des vitamines B dans la prise en charge des douleurs aiguës inflammatoires. **Cela permettrait aux patients de consommer une quantité moins importante d'anti-inflammatoires et sur une durée réduite.**

- *Syndrome du canal carpien*

Des effets thérapeutiques ont également été observés dans les douleurs neuropathiques et d'origine musculo-squelettiques. La supplémentation en vitamine B₆ est efficace dans le syndrome du canal carpien (78) et permet d'améliorer les scores de douleur chez les patients. Cependant elle n'améliore pas la latence motrice, symptôme électro-physiologique le plus courant du syndrome du canal carpien, servant de dépistage. **Cela suggère que la carence en vitamine B₆ peut ne pas être une cause du syndrome du canal carpien, mais un traitement par B₆ permet tout de même un effet thérapeutique sans toxicité.**

- Syndrome prémenstruel

A cela s'ajoute le bénéfice dans la gestion du syndrome prémenstruel. Une méta-analyse de 9 essais représentant 940 patientes atteint d'un syndrome prémenstruel (79) a montré une amélioration des symptômes globaux grâce à la prise de 100 mg de vitamine B₆ par jour par rapport au placebo, avec un odds-ratio de 2,23 (avec intervalle de confiance de 95%).

Cependant les conclusions sont limitées par la faible qualité des essais. En effet, aucun d'entre eux n'a justifié le nombre d'inclus par un calcul de puissance et pour la plupart l'effectif était trop faible. De plus, seulement 3 études sur les 9 ont rapporté le nombre d'abandons et les effets indésirables secondaires à la prise de vitamine B, informations qui sont indispensables pour évaluer un traitement. Enfin, dans la plupart des études, les femmes sont incluses qu'elles soient sous contraception orale ou non, or cela module les symptômes prémenstruels. Ainsi, il faudrait un essai avec une puissance et une qualité suffisante pour établir de véritables recommandations.

- Migraines

Les vitamines B₁, B₆ et B₁₂ sont les plus fréquemment étudiées dans le cadre de la prise en charge des douleurs. Une autre vitamine du groupe B, la riboflavine ou B₂, serait quant à elle bénéfique dans la prise en charge des crises migraineuses. Elle diminuerait la fréquence, l'intensité et la durée des crises (83) (84) (85).

Les études ne permettent cependant pas d'établir des recommandations sur la prise en charge prophylactique des migraines, en vue de leur faible niveau de preuves. En effet, certaines (83) (84) sont des études rétrospectives, sans randomisation, double aveugle ni comparaison à un placebo. De plus, d'autres études (86) (87) contredisent les résultats, à savoir que l'apport de riboflavine n'entraîne aucune différence significative sur la survenue des migraines. La dose administrée est cependant plus faible, à savoir 50 mg par jour pour l'étude (87) contre 200 mg par jour pour les études citées précédemment.

Les études semblent démontrer qu'une posologie élevée de riboflavine, à partir de 200 mg par jour, diminue la fréquence et la durée des migraines, mais une étude versus placebo est nécessaire pour conclure à un réel bénéfice de la riboflavine. De plus, il faudrait étudier cette prophylaxie sur une durée plus longue, sur des échantillons de patients plus importants et dans des études de meilleur niveau de preuve.

- Douleurs neuropathiques

L'apport des vitamines du groupe B semblerait permettre une action analgésique basée sur une amélioration de la conduction axonale, une inhibition des mécanismes d'hyperalgésie et une activation de la reconstruction des nerfs endommagés. A notre connaissance, aucune

étude clinique n'a été effectuée sur les douleurs neuropathiques et l'apport de vitamine B. Nous pouvons émettre l'hypothèse que leur apport serait bénéfique dans le traitement d'appoint des douleurs neuropathiques.

b. Conseil à l'officine

i. Posologies efficaces et toxicité

Les vitamines B₁, B₆ et/ou B₁₂ peuvent être utilisées en supplémentation pour les patients, leur permettant de diminuer l'intensité et la fréquence de survenue de leurs symptômes. Cependant cette supplémentation n'est pas sans danger. **Un apport en vitamine B₆ trop élevé, de manière aigue ou sur le long terme, peut entrainer des manifestations neurologiques sensibles (64).**

- Neurotoxicité induite par la pyridoxine

Plusieurs cas de neurotoxicité induite par la pyridoxine ont été découverts chez l'Homme. D'une part, une femme a été diagnostiquée d'une neuropathie périphérique sensitive et motrice liée à une hypervitaminose B₆ iatrogène, à cause de vitamine B₆ qu'elle prenait en automédication depuis plusieurs années. L'arrêt du traitement par vitamine B₆ a entraîné une régression des troubles neuropathiques (64). D'autre part, des neuropathies périphériques sont survenues chez des femmes, en un à trois ans, à la suite d'automédication par vitamine B₆ contre le syndrome prémenstruel, à des doses élevées de 500 à 5000 mg par jour (88). Enfin, chez un homme, l'ingestion de 2000 mg par jour de pyridoxine pendant deux ans a entraîné le développement d'une neuropathie périphérique sensorielle. Les manifestations neurologiques ont été atténuées après deux mois d'arrêt de pyridoxine (89).

De manière générale, les symptômes surviennent **au bout de 3 mois pour une dose très élevée (5g par jour) et jusqu'à 23 mois après pour des doses plus faibles (500 mg par jour) mais sur le long terme** (64). Il faut noter cependant que les informations émanant des études sont parfois incomplètes, notamment sur l'apport en autres vitamines ou l'intégrité neuronale de base des sujets. Les effets neurotoxiques de la vitamine B₆ dépendent de la dose, de la durée d'exposition et du terrain du patient.

- Posologie efficace sans effet indésirable

Des études sur les sujets adultes atteints du syndrome du canal carpien, prenant 100 à 150 mg de vitamine B₆ par jour n'ont montré aucun effet indésirable sur une durée de 5 à 10 ans (88). Cette analyse rétrospective montre qu'une supplémentation de pyridoxine à une dose maximale de 100 mg par jour chez l'adulte semble être sans danger.

Cela fait partie du rôle des pharmaciens d'être attentif à la toxicité potentielle des vitamines et d'informer les patients, en particulier ceux qui ont une consommation importante et/ou régulière de ces produits. Ainsi, il est possible de conseiller une supplémentation en vitamine B₆ ne dépassant pas **100 mg par jour, sur une durée courte de 4 semaines**. Cette durée est nécessaire à l'organisme pour rééquilibrer pour la plupart des vitamines (90). Au-delà de 1 mois, le patient doit être orienté vers le médecin.

ii. Médicaments ou compléments alimentaires

- Médicaments

Plusieurs médicaments existent sur le marché français. Les principaux sont les associations de vitamine B₁ et de vitamine B₆, tels que le *Princi-B*® (250 mg de vitamine B₁ + 50 mg de vitamine B₆) ou les *Vitamines B1-B6 Bayer*® (250 mg de vitamine B₁ + 35 mg de vitamine B₆). Les deux sont indiqués dans les asthénies fonctionnelles, c'est-à-dire le traitement d'appoint de la fatigue non causée par une maladie.

Concernant la vitamine B₁₂, les médicaments existants sont les ampoules Delagrangé®, Gerda® ou Lavoisier® (dosés à 1000 µg / ampoule), indiquées dans les carences avérées en B₁₂ et les anémies macrocytaires.

Bien que non listés, c'est-à-dire ne nécessitant pas d'ordonnance pour la délivrance, nous ne préconisons pas le conseil officinal sur ces médicaments à tout patient présentant des douleurs, sans avis médical ni diagnostic de carence vitaminique avérée.

- Compléments alimentaires

Afin de compléter les apports du patient et rééquilibrer les taux de l'organisme, nous pourrions **conseiller les compléments vitaminiques** type Bion® ou Berocca® qui contiennent en moyenne 100% des VNR (Valeurs Nutritionnelles de Référence).

Le traitement ne doit pas dépasser 4 semaines sans avis médical et la dose de vitamine B₆ ne doit pas dépasser 100 mg par jour.

Notons que la vitamine B₆ à une dose de 1 mg est souvent retrouvée associée au magnésium. A cette posologie-là, elle permet de couvrir les ANC hors des situations d'augmentation des besoins. Elle permet également d'augmenter la biodisponibilité du magnésium. Elle n'exerce pas de rôle anti-nociceptif.

VITAMINES B ET DOULEUR

Ce que nous pouvons préconiser

La plupart des déficits en vitamines du groupe B pouvant être évitée avec une alimentation équilibrée, nous préconisons de rappeler au comptoir les règles diététiques générales. Les **légumineuses, céréales complètes, viandes et poissons** doivent être consommés régulièrement, étant les principales sources de vitamines B₁, B₆ et B₁₂. Le **thé doit être consommé à distance des repas** puisqu'il peut diminuer l'absorption de certains nutriments dont la vitamine B₁.

Nous pouvons préconiser la prise d'un **complexe vitaminique complet** comblant 100% des VNR en vitamines B₁ et B₆ dans le cadre des **douleurs aiguës inflammatoires** ainsi que dans le **syndrome du canal carpien**. Ces vitamines pourraient être bénéfiques pour augmenter d'une part l'efficacité des AINS, d'autre part pour améliorer les scores de la douleur, et ne présentent pas d'effets indésirables à ces doses.

Le complexe vitaminique pourra être pris sur une période de **4 semaines** et la dose de vitamine B₆ ne devra pas dépasser 100 mg par jour.

2. Apport en magnésium

Au sein de l'organisme, le magnésium exerce de nombreux rôles. Il exerce un rôle structurel notamment au niveau des os. Il intervient dans de nombreuses voies métaboliques pour lesquelles il est cofacteur de nombreuses enzymes. De plus, il permet le transport actif de calcium et potassium à travers les membranes et régule ainsi les systèmes de transport ioniques dans la contraction musculaire, la régulation du rythme cardiaque et la conduction des impulsions nerveuses. Il joue également un rôle très important dans la transmission des signaux nerveux et dans la régulation de la nociception (91) (92) (93).

a. ANC, nutrition et carences

i. ANC et nutrition

Les ANC en magnésium sont de **6 mg/kg/jour chez l'adulte** (56). Le magnésium peut être retrouvé dans l'alimentation dans le **son de blé, le cacao, les oléagineux et fruits secs, ainsi que les légumineuses et céréales complètes** (57). Certaines eaux minérales telles que Hépar® ou Contrex® en contiennent également, respectivement à hauteur de 119 mg/L et 110 mg/L.

Certaines études ont démontré que les français consomment des rations alimentaires qui ne permettent pas de couvrir les ANC, certainement causé par l'utilisation de produits raffinés. L'étude française SU.VI.MAX (Hercberg *et al.*, 1998), qui a suivi une cohorte de près de 14 000 adultes pendant 8 ans, a permis de montrer que **23% des hommes et 18% des femmes auraient un apport inférieur aux ANC** (94). L'étude du Val de Marne, étude transversale sur 1108 sujets en 1988, a conclu que 12% des hommes et 40% des femmes avaient des niveaux inférieurs à 2/3 des apports conseillés (95).

ii. Carences

- Les causes

Le magnésium fait partie des minéraux concernés par un risque de déficit important, avec le calcium, le zinc et le sélénium. En effet, lors de **stress psychologique, de surmenage, de pratique intensive sportive ou d'alcoolisme chronique, l'organisme surconsomme ces minéraux, entraînant un déficit.**

La carence peut également être retrouvée lors d'une prise continue de médicaments entraînant une hypomagnésémie par augmentation des pertes rénales : les diurétiques de l'anse de Henlé (furosémide, bumétanide, pirétanide) et thiazidiques (hydrochlorothiazide, indapamide, ciclézanide), les aminosides, le cisplatine et la ciclosporine (96). Les inhibiteurs de la pompe à protons, ou IPP, peuvent également entraîner une hypomagnésémie, vraisemblablement en inhibant le transport actif du magnésium dans l'intestin (97).

- Les symptômes

Une carence en magnésium se caractérise par une **hyperexcitabilité musculaire** (crampes, tétanie, spasmophilie, fibrillation musculaire) accompagnée des signes neuropsychiatriques, tels qu'une **fatigue généralisée, de l'anxiété ou de l'apathie** (96). Lors d'un stress chronique, un épuisement des réserves en magnésium survient suite à la libération d'adrénaline. Cette dernière permet l'entrée massive de calcium dans les cellules du système nerveux, entraînant une fuite de magnésium. La forte concentration de calcium en intracellulaire augmente l'excitabilité neuromusculaire, déclenchant les symptômes de déficit magnésique.

- Caractérisation

Les réserves en magnésium sont cependant difficiles à déterminer. En effet, les taux sériques ne sont pas représentatifs du stock en magnésium puisqu'ils ne représentent que 1% du stock général. La majeure partie se trouve dans le tissu osseux, à hauteur de 60% et n'est pas mobilisable. Le reste est principalement situé au niveau musculaire ; le foie et le système nerveux central en contiennent un petit peu également (96).

b. Implication dans la nociception

i. Etudes précliniques

Dragana *et al.* (98) ont étudié l'administration de sulfate de magnésium chez des rats, pour lesquels une hyperalgésie a été induite chimiquement. Le magnésium administré par voie systémique a entraîné une diminution significative de l'hyperalgésie chez les rats.

L'administration de magnésium a également été étudiée chez le rat diabétique par Hasanein *et al.* (99), afin de voir si une supplémentation pouvait prévenir l'hyperalgésie thermique. En effet, la carence en magnésium serait associée au développement des neuropathies, dont une hyperalgésie et allodynie, dans le diabète de type 1. L'étude conclut que le sulfate de magnésium corrige le seuil de douleur thermique chez les rats diabétiques. Cependant, le diabète a été provoqué chez ces rats et l'administration de magnésium a eu lieu dès le premier jour de glycémie élevée. Il s'agit donc d'un diabète récent, sans développement de complications ni de neuropathies. La correction du seuil de douleur thermique peut ainsi être due à la correction de la glycémie et non à l'action propre du magnésium. Cette étude ne permet donc pas de conclure quant à l'action anti-hyperalgésique du magnésium.

- Potentialisation de la sérotonine

Le magnésium est **nécessaire à la transformation du tryptophane et 5-hydroxytryptophane au niveau cérébral**. De plus, des études ont montré chez la souris par des épreuves de nage forcée (91), test servant à évaluer la motivation, qu'il stimulait les récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} et 5-HT_{2C}, les récepteurs noradrénergiques α_1 α_2 , ainsi que

les récepteurs dopaminergiques D1 et D2. Cependant, l'épreuve de nage forcée permet d'étudier l'activité antidépressive de molécules testées et non leurs actions contre les douleurs. Bien que certains mécanismes soient communs, cela ne permet pas de conclure sur une action anti-nociceptive du magnésium.

- Antagoniste du récepteur NMDA

Le magnésium est un **antagoniste voltage-dépendant des récepteurs NMDA**. Il bloque l'entrée des ions calciques dans les cellules nerveuses, ce qui empêche l'induction d'une sensibilisation centrale. Il exercerait ainsi un rôle important dans la **prévention de la sensibilisation centrale et dans l'atténuation de l'hypersensibilité à la douleur** (91) (92) (93).

ii. Etudes cliniques

- Sur les douleurs neuropathiques chroniques

- *Magnésium administré par voie intraveineuse*

L'étude de Brill *et al.* (100), croisée en double aveugle avec randomisation versus placebo, a montré une diminution significative des scores de douleur 20 minutes après une injection de sulfate de magnésium, chez des patients souffrant de douleurs post-zostériennes résistantes aux traitements. Le but de cette étude était de trouver une alternative à la kétamine, efficace dans la diminution des phénomènes d'hyperalgésie impliquant les récepteurs NMDA, mais entraînant des effets indésirables psychodysléptiques. Cependant la population étudiée est trop petite (7 patients), la puissance de l'étude est trop faible. De plus, tous les patients ont rapporté que les douleurs étaient revenues le lendemain soir. **Une injection en bolus de sulfate de magnésium ne permettrait donc pas de réduire la douleur sur le long terme.**

Une autre étude, celle de Felsby *et al.* (101) a comparé les scores de la douleur sur trois groupes de patients douloureux chroniques : le premier a reçu une perfusion de kétamine, le second de sulfate de magnésium et le dernier une solution saline. La kétamine a entraîné une diminution significative de la douleur et de l'allodynie, mais le magnésium n'a pas montré de diminution significative de ces paramètres par rapport au placebo. L'étude peut être critiquée, seulement 10 patients ont été intégrés et ils présentaient des neuropathies de différentes causes donc potentiellement de différents mécanismes.

- *Magnésium administré par voie orale*

La supplémentation en magnésium chez des patients diabétiques carencés permettrait de diminuer la fréquence de survenue des polyneuropathies, dans des conditions métaboliques stables et lorsque l'HbA1c est équilibrée (102). Cette étude complète celle de Hasanein *et al.* (99) chez les rats. Cependant, le groupe « magnésium » a été comparé à un groupe ne prenant

rien. L'étude n'était donc pas réalisée en aveugle et l'effet bénéfique de la supplémentation en magnésium s'ajoute à celui de l'effet placebo.

L'étude de Pickering *et al.* (103) n'a pas pu démontrer de différence significative sur les scores de douleur entre les patients souffrant de douleurs neuropathiques chroniques du groupe « placebo » et ceux du groupe « magnésium per os ». Dans les deux groupes, ont été reportés une amélioration de la qualité de vie et une diminution de la douleur, montrant un important effet placebo. La prise de magnésium aurait cependant permis de diminuer la fréquence des paroxysmes douloureux et aurait eu un impact positif sur la composante affectivo-émotionnelle des patients notamment la réduction du stress.

A ce jour, à notre connaissance, les études ne permettent pas d'affirmer qu'une supplémentation en magnésium est utile comme traitement adjuvant de la prise en charge des douleurs neuropathiques chroniques. Des essais supplémentaires sont nécessaires afin d'évaluer l'effet anti-hyperalgésique du magnésium mais également sur la gestion du stress et des émotions, fortement liées à la perception de la douleur.

- Sur les douleurs per- et post-opératoires

De nombreuses études ont montré l'intérêt du magnésium dans le traitement adjuvant de l'analgésie opératoire. L'utilisation de sulfate de magnésium par voie intraveineuse a permis de réduire significativement le score de la douleur ainsi que la consommation d'opioïdes et d'antalgiques en post-opératoire (104) (105) (106). Les patients ont également eu un sommeil de meilleure qualité pendant les 48 premières heures, sans aucun effet indésirable supplémentaire (106) (107) (104).

Une autre étude, de Tramer *et al.* (108), n'a quant à elle pas pu démontrer un effet bénéfique d'une dose bolus unique de sulfate de magnésium en intraveineux sur l'intensité de la douleur et les besoins en antalgiques. La puissance est bonne, 200 patients ont été intégrés pour cet essai randomisé, en double aveugle versus placebo. Deux facteurs ont pu entraîner cette absence de résultat significatif. Les chirurgies effectuées, hernie inguinale ou ablation de varices, entraînent une douleur de base plus faible que celle des études précédentes (chirurgie orthopédique majeure (104) (106) ou hystérectomie (105) (107)), ne permettant pas une bonne évaluation de l'efficacité analgésique du magnésium. De plus, le statut en magnésium des patients n'a pas été vérifié avant l'étude et les sujets choisis étaient plutôt jeunes, potentiellement moins carencés en magnésium que des sujets plus âgés.

Notons que toutes les études ont montré l'effet sur l'analgésie du magnésium administré par voie intraveineuse. Des preuves plus convaincantes sont nécessaires avant que le magnésium par voie orale puisse être considéré comme un traitement adjuvant efficace contre la douleur.

c. Conseil officinal

i. Indications à une supplémentation en magnésium

Compte-tenu des mécanismes d'action du magnésium, une supplémentation à l'officine est souvent conseillée lorsque le patient se plaint de **troubles de l'attention et de la concentration, de troubles liés au stress (anxiété, troubles du sommeil) ou de dépression saisonnière**. Le magnésium serait également bénéfique dans la **gestion de la nociception, grâce à son action sur les récepteurs au NMDA et sa potentialisation des voies sérotoninergiques**. Les différents acteurs de santé qui entourent les patients douloureux chroniques peuvent envisager une supplémentation en magnésium dans leur prise en charge complémentaire.

ii. Posologie efficace

Chez l'adulte, une supplémentation en magnésium efficace doit être de **300 à 400 mg/J** (56) (90) pour couvrir les ANC. Il est conseillé d'en **associer 1 à 2 mg/J de vitamine B₆** afin d'augmenter l'entrée de magnésium dans les cellules. La prise devra être effectuée **en fin de repas**, pour assurer une meilleure tolérance digestive et devra être **répartie dans la journée**.

iii. Interactions médicamenteuses

Attention cependant, le magnésium peut se chélater à certains médicaments et réduire leur absorption. Cela concerne notamment certains antibiotiques (famille des tétracyclines et nitrofurantoïne), les biphosphonates et les hormones thyroïdiennes. Les autres cations tels que le calcium ou le fer entrent en compétition au niveau de l'absorption avec le magnésium. **Pour tous ces médicaments, le magnésium doit être pris à 2h de distance.**

iv. Médicaments et compléments alimentaires

De nombreuses marques commercialisent du magnésium mais sous différentes formes. En effet, le magnésium peut être complexé à différents types de sels. Il existe d'une part les sels dits « marins », ayant bonne réputation puisqu'ils sont naturels, pouvant être solubles (tels que le chlorure ou le sulfate) ou insolubles (tels que l'oxyde, l'hydroxyde ou le carbonate). A l'inverse, les sels organiques, tels que le citrate, le lactate, le gluconate, le pidolate, le glycinate ou le bisglycinate, sont forcément synthétiques (96).

Malgré la meilleure réputation des sels de magnésium « naturels », ces derniers sont moins bien absorbés et moins bien tolérés. La plupart d'entre eux et notamment le sulfate de magnésium ont un effet laxatif. Ils peuvent par ailleurs être utilisés en cas de constipation.

Ainsi, nous préférons un sel de magnésium organique tel que le bisglycinate ou le citrate, qui sont ceux qui ont la meilleure biodisponibilité (109) (110).

MAGNESIUM ET DOULEUR

Ce que nous pouvons préconiser

La carence en magnésium est fréquente et peut affecter les émotions et la gestion du stress. Une supplémentation peut être proposée lorsque le patient se plaint **d'anxiété, de troubles du sommeil et de baisse de moral**. Ces symptômes sont souvent présents chez les patients douloureux chroniques et participent à la perception de la douleur.

Ainsi, nous préconisons une supplémentation en magnésium à **300 mg par jour** sur une cure de **1 mois** pour ces patients. Nous choisirons un sel de magnésium bien absorbé et toléré tel que **le bisglycinate ou le citrate**. Il est possible d'associer de la vitamine B₆ pour en augmenter l'assimilation.

Le magnésium devra être **réparti dans la journée** en plusieurs prises, **en fin de repas**. La prise se fera à **2h de distance de certains médicaments** (hormones thyroïdiennes, tétracyclines, nitrofurantoïne, biphosphonates, fer, zinc et calcium).

PARTIE 3

CONSEIL OFFICINAL EN PHYTOTHERAPIE

I. La Rhodiole – *Rhodiola rosea*

1. Généralités

a. Description botanique

La rhodiole ou « racine d'or » est une plante herbacée vivace du genre des *Crassulaceae*, pouvant atteindre soixante-dix centimètres et produisant des fleurs jaunes, comme l'illustre la photo ci-après. *Rhodiola rosea*, son nom latin attribué par K. Linné, s'explique par le parfum de rose qu'elle dégage à la coupe de son rhizome épais. Cette plante pousse dans les régions montagneuses à haute altitude d'Europe du Nord, de Sibérie et d'Amérique du Nord.



Figure VIII - Photographie de *Rhodiola rosea*

Source : [wikimedia commons](#) (111)

b. Historique, découverte

La rhodiole est reconnue comme plante médicinale depuis de nombreux siècles. Elle fut citée pour la première fois dans l'ouvrage « *De Materia Medica* » de Dioscoride (50 ap. J.C.), où elle est recommandée dans le traitement des maux de tête, de l'hystérie et des hernies (112). De par sa localisation, elle fut utilisée par les Vikings pour son action renforçante sur le travail acharné (113). Dans l'ouvrage de B. Halldorsson (1783) décrivant les plantes utiles d'Islande, la rhodiole est utile pour « améliorer l'intellect », « restaurer les nerfs faibles » et a de nombreuses vertus antidouleurs, telles que les douleurs buccales, les maux de têtes, les gonflements et les maux de dos et d'articulations (112). Aujourd'hui, elle est décrite dans la pharmacopée française depuis 1976.

c. Molécules actives

Les rhizomes de la rhodiole contiennent près de 140 principes pharmacologiquement actifs, tels que des glycosides cyanogéniques, des alcools monoterpéniques et leurs glycosides, des flavonoïdes, des proanthocyanidines, des dérivés de l'acide gallique, des phényléthanoïdes, phénylpropanoïdes et arylglycosides (112). Les principales molécules actives sont le **salidroside (ou rhodioloside, rhodiosine), le p-tyrosol, les rosavines et la rosiridine** (114).

2. Implication dans la nociception

a. Etudes précliniques

- Effets antinociceptifs

Les études sur les souris montrent une réponse antinociceptive significative dose-dépendante de l'administration d'extrait de *Rhodiola rosea*, après induction d'une nociception par une injection de formol par voie intra-plantaire (73). Les mécanismes antinociceptifs ont été étudiés en explorant les différents récepteurs. La réponse anti-nociceptive n'a pas été observée en présence de Flumazénil (antagoniste des récepteurs GABA-A aux benzodiazépines), du ligand WAY100635 (antagoniste des récepteurs 5-HT_{1A}), ni en bloquant les médiateurs de la voie du NO (73). Les dérivés Rosavine et Salidroside seraient responsables de ces principales activités pharmacologiques de la Rhodiole.

Elle agirait peut être également sur le système opioïdier. En effet, elle entraîne une induction de la biosynthèse de peptides opioïdes et active des récepteurs opioïdes centraux et périphériques (115) (116), mais la présence de naltrexone, antagoniste opioïde, ne modifie pas les effets de la rhodiole dans les études au formol (73). Ces résultats contraires peuvent être causés par des problèmes de conditions expérimentales, ou puisque les différents

mécanismes d'action de la Rhodiola sont dose-dépendants et complexes de par les nombreux métabolites actifs.

- Effets antidépresseurs

Une autre étude chez les rats (117) a suggéré que les actifs de la Rhodiola modulent l'activité des enzymes MAO-A et du catéchol-O-méthyltransférase. Ainsi, l'administration de *Rhodiola rosea* permet une augmentation des niveaux de sérotonine dans l'hippocampe chez le rat dépressif (114) ainsi qu'une prolifération des cellules souches neurales dans certaines zones cérébrales. La rosiridine serait responsable de cette inhibition des MAO (112).

- Effets anti-inflammatoires

La rhodiola aurait également des effets anti-inflammatoires, qui ont également été démontrés chez le rat (115). En effet, les flavonoïdes issus de la plante inhibent la prostaglandine synthétase ainsi que la phospholipase A2 et les COX1 et 2, entraînant une diminution de la production endogène de prostaglandines. Ces dernières sont impliquées dans les processus inflammatoires et dans la perception de la douleur.

Pour conclure, les études précliniques suggèrent que les mécanismes d'actions de la Rhodiola sont nombreux. Elle **exercerait une action antinociceptive en bloquant la synthèse de NO et en stimulant les récepteurs 5-HT_{1A} et GABA-A**, impliqués dans les mécanismes d'hyperalgésie et douleurs chroniques. Elle posséderait également une **activité antidépressive en inhibant l'activité des MAO** et permet d'augmenter le taux de sérotonine dans le cerveau. Enfin, **elle agirait sur l'inflammation en diminuant la synthèse des prostaglandines**. La Rhodiola serait donc une plante intéressante dans la prise en charge des douleurs chroniques.

b. Etudes cliniques

L'essai croisé de Darbinyan et al (118) a étudié les capacités intellectuelles, les pensées associatives et la mémoire à court terme de cinquante-six jeunes médecins en bonne santé pendant les services de nuit sur une période de deux semaines. L'administration par voie orale quotidienne d'extrait de rhizome de rhodiola a été comparée à un placebo, en double aveugle. Les résultats suggèrent que l'extrait de rhizome de rhodiola peut réduire la fatigue dans certaines conditions stressantes.

De même pour l'étude en double aveugle de Spasov et al (119), la prise d'extrait de rhodiola chez quarante étudiants en période d'examen stressante a montré une augmentation du bien-

être général et une diminution de la fatigue mentale, par rapport à un placebo. Les résultats des examens ne sont cependant pas significativement meilleurs dans le groupe « rhodiole ».

La synthèse de différents cas cliniques (120) a conclu qu'une prise quotidienne d'extrait de rhizome de rhodiole permettait **d'augmenter la capacité intellectuelle, avec notamment une amélioration du traitement de l'information, de meilleures pensées associatives, une mémoire à court terme plus efficace et une meilleure concentration.**

Les mécanismes impliqués seraient, d'une part, la stimulation de la production de sérotonine et dopamine par la rhodiole, grâce à une augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique aux précurseurs, le L-tryptophane et la L-dopa (121). D'autre part, la rhodiole favoriserait la libération de sérotonine, dopamine et noradrénaline dans les voies ascendantes qui stimulent le cortex préfrontal et le système limbique (121).

Les études précliniques détaillées précédemment suggèrent que l'extrait de rhizome de *Rhodiola rosea* aurait des effets antinociceptifs, antidépresseurs et anti-inflammatoires. Cependant les études cliniques ne sont, à notre connaissance, qu'exclusivement portées sur l'amélioration des fonctions cognitives, de la mémoire à court terme et de la concentration.

Des recherches scientifiques supplémentaires sont nécessaires pour confirmer les bienfaits de la rhodiole dans la prise en charge des douleurs, l'augmentation de l'effet antidépresseur ou dans l'amélioration des troubles du système de réponse au stress, impliqués dans les douleurs chroniques.

3. Conseil à l'officine

a. Indications

Selon le règlement (CE) n°1924/2006, l'allégation fonctionnelle des compléments alimentaires à base de rhodiole est formulée comme suit « *contribue à une activité mentale et cognitive optimale* ».

En effet, le rhizome de rhodiole est décrit comme **adaptogène, neuroprotecteur, cardioprotecteur, anxiolytique, antidépresseur, anti-fatigue et antioxydant** (114)(112). L'effet adaptogène est la faculté d'augmenter l'état de résistance contre les facteurs physiques, biologiques, chimiques et psychologiques stressants. Cela **permet à l'organisme d'améliorer les performances cognitives générales malgré la fatigue et le stress** (112).

b. Posologie

- Prise chronique : les différentes études cliniques (120) (118) ont montré qu'une dose de **100 à 170 mg** d'extrait de rhizome de rhodiole par jour permettait d'augmenter la capacité intellectuelle. Cette dose doit être débutée plusieurs semaines avant le début de la période stressante et continuée tout au long de la période. Cependant une baisse de l'efficacité au cours du temps est observée, nous recommandons donc des périodes d'arrêt si la prise doit s'effectuer au long court. En faisant des **cures de 10 à 20 jours par mois**, l'effet reste bénéfique sur plusieurs mois (121).
- Prise aiguë : les résultats bénéfiques sur l'amélioration des capacités cognitives lors d'un examen ont été significativement observés à partir de **300 mg** d'extrait de rhizome de rhodiole (121).

Notons que les effets antalgiques de l'administration de Rhodiole sont majorés en cas d'administration concomitante de vitamines B₁ et B₆, chez la souris (73). Il serait donc intéressant d'associer une **supplémentation en vitamines B**.

c. Effets indésirables

Aux doses usuelles décrites dans les paragraphes précédents, aucun effet secondaire n'a été observé pendant les études précliniques (114) (73) (115) (117) et cliniques (118) (119). Chez l'homme, il serait même possible de doubler la dose aiguë efficace, soit jusqu'à 600 mg d'extrait en une journée, sans aucun effet indésirable (121). **L'utilisation de la Rhodiole apparait donc comme sûre et sans effets indésirables.**

Cependant, à des doses élevées de 1,5 à 2g d'extrait de rhodiole, certains patients étaient plus irritables et éprouvaient des difficultés à s'endormir (120).

d. Précautions d'emploi

Une prise d'extrait de rhodiole le soir peut perturber le sommeil et provoquer des rêves vifs. Il est alors conseillé de la **prendre le matin et/ou le midi**. En cas de survenue d'effets indésirables sur le sommeil malgré une prise en début de journée, il est alors nécessaire de réduire la dose administrée.

La rhodiole ne doit pas être conseillée chez les patients souffrants de troubles bipolaires. En effet, l'augmentation de neurotransmetteurs risque de déclencher des épisodes maniaques, d'excitation psychique.

Les femmes enceintes et allaitantes ne doivent pas prendre de compléments alimentaires à base de rhodiole. Il s'agit d'une contre-indication par absence d'études.

e. Interactions médicamenteuses

Les études montrent que la Rhodiole inhibe le cytochrome CYP2C9 in vitro de manière modeste (122) et non compétitive (123). Cette réduction a été quantifiée à 21% de l'activité du CYP2C9 chez des sujets humains (124). Ces études ont cependant été réalisées in vitro, il est difficile de prédire cette interaction in vivo puisque la biodisponibilité du constituant actif responsable de l'inhibition est aujourd'hui inconnue chez l'homme.

Malgré cela, par précaution, il faut considérer que la **Rhodiole inhibe le CYP2C9 et qu'il ne faut pas l'associer aux médicaments à marge thérapeutique étroite métabolisés par celui-ci**, tels que les AVK (Warfarine, Fluidione et Acénocoumarol) et la Phénytoïne. Il faut également faire attention avec les autres médicaments métabolisés par le CYP2C9, ce qui représente près de 20% des médicaments présents sur le marché. L'administration concomitante de Rhodiole et de Losartan, métabolisé par le CYP2C9, à des lapins a entraîné une augmentation de la biodisponibilité du Losartan (125).

Une étude in vitro (126) émet l'hypothèse que la **Rhodiole pourrait inhiber l'activité de la P-gp**, dont les substrats médicamenteux sont nombreux. La P-gp est une pompe d'efflux ATP-dépendante qui transporte ses substrats dans la lumière intestinale. Les substrats sont nombreux : colchicine, gliptines, AOD (Anticoagulants Oraux Directs), anti-histaminiques H1, lopéramide, certains immunosuppresseurs, certains antirétroviraux, certains anticancéreux. Cette interaction semble cependant mineure et n'a pour l'instant jamais été étudiée ou observée in vivo.

RHODIOLE ET DOULEURS

Ce que nous pouvons préconiser

La rhodiole est actuellement utilisée, en accord avec l'allégation fonctionnelle et les études cliniques, comme plante adaptogène afin d'améliorer la gestion du stress, la concentration et les fonctions cognitives. L'usage traditionnel depuis Dioscoride et les études précliniques actuelles mettent en lumière ses vertus anti-nociceptives bénéfiques contre l'hyperalgésie, l'inflammation et la dépression. Nous préconisons alors le conseil officinal de cette plante lorsque **les douleurs chroniques et le stress sont intriqués au quotidien**.

Pour ces patients, nous pouvons conseiller **100 à 170 mg** d'extrait de rhizome de rhodiole par jour, **à répartir en deux prises, matin et midi**. La prise du soir est à éviter puisque la rhodiole peut perturber le sommeil. Pour permettre un effet sur le long terme, les cures de rhodiole pourront être prises **10 à 20 jours par mois** seulement.

La rhodiole ne devra pas être conseillée aux patients atteints de troubles bipolaires, aux femmes enceintes et allaitantes, ainsi qu'aux patients prenant des médicaments à marge thérapeutique étroite, principalement les AVK ou la phénytoïne.

II. Griffonia simplicifolia

1. Généralités

a. Description botanique

Le *Griffonia simplicifolia* est un arbuste tropical d'Afrique de l'ouest de la famille des Fabaceae, mesurant entre 3 et 10 mètres de hauteur. Les feuilles sont ovales et glabres, les fleurs forment des grappes et les fruits sont des gousses qui contiennent une à quatre graines, qui mûrissent en août (127).



Figure IX - Illustration botanique de Griffonia simplicifolia

Source : A.Faquet, 1866 (128)

b. Historique, découverte

Le griffonia est utilisé depuis de nombreuses années en Afrique de l'Ouest. En effet, la décoction de feuilles aurait des vertus aphrodisiaques, antiémétiques, anti-inflammatoires et antitussives (127). C'est à partir des années 70 que les européens se sont intéressés au Griffonia, essentiellement pour sa teneur en 5-hydroxytryptophane.

c. Molécules actives

Les graines de Griffonia sont très riches en 5-hydroxytryptophane, ou 5-HTP, à hauteur de 6 à 10% du poids frais (129). Leur activité pharmacologique est essentiellement basée sur ce 5-HTP, précurseur direct de la sérotonine.

2. Implication dans la nociception

a. Mécanisme d'action

Après l'ingestion, le 5-HTP est absorbé au niveau intestinal sans faire intervenir de molécules de transport (44). Ainsi, **il n'entre pas en compétition avec les autres acides aminés et peut être administré pendant ou hors des repas**. La biodisponibilité est plutôt bonne, en effet 70% de la dose ingérée atteint la circulation sanguine (44). Il traverse ensuite la barrière hémato-encéphalique pour rejoindre le système nerveux central où il pourra être métabolisé en sérotonine par la décarboxylase des acides aminés aromatiques, dans les neurones des noyaux du Raphé.

L'intérêt de l'apport de 5-hydroxytryptophane par rapport à celui du L-tryptophane est le contournement de la conversion de L-tryptophane en 5-HTP par la tryptophane hydroxylase, étape limitante de la production de sérotonine.

b. Etudes cliniques

L'apport de 5-HTP serait bénéfique dans la prise en charge de la dépression liée à un déficit en sérotonine, les troubles du sommeil, les troubles alimentaires, ainsi que les douleurs chroniques de type migraine ou fibromyalgie (44).

- Dépression

La comparaison de l'imipramine, un antidépresseur IRSNA, et l'extrait de graines de Griffonia sur la dépression a montré une efficacité similaire chez les deux groupes de patients, dans un essai en double aveugle (130). Cependant l'efficacité a été mesurée au bout de vingt jours

seulement, une étude plus longue est nécessaire pour évaluer les potentiels risques sur le long terme. De nombreux autres essais cliniques (131) (132) (133) ont également montré cette amélioration des symptômes dépressifs, mais à notre connaissance aucun ne l'a étudié sur une longue période.

- Fibromyalgie et migraine

Les voies sérotoninergiques et adrénergiques sont toutes les deux impliquées dans la physiopathologie des migraines et de la fibromyalgie. Une étude (134) a comparé plusieurs traitements sur des patients atteints de fibromyalgie, à savoir des IMAO-A, de l'amitriptyline, du 5-HTP ainsi que l'association IMAO-A + 5-HTP. Le groupe IMAO-A + 5-HTP a montré une meilleure amélioration sur le syndrome de fibromyalgie que les autres groupes. Les bénéfices ont été obtenus par augmentation concomitante des transmissions adrénergiques et sérotoninergiques. L'utilisation de Griffonia est alors une piste intéressante dans la prise en charge de la fibromyalgie et de la migraine, en association aux traitements allopathiques. Son effet n'a cependant pas été comparé à un placebo, ce qui diminue considérablement le niveau de preuves de l'étude.

Notons que toutes les études citées précédemment ont utilisé du 5-HTP synthétique et non de l'extrait de Griffonia. La cinétique et l'efficacité d'un extrait pouvant être différente de celle d'une molécule isolée de par la présence des autres composés de la plante, des études sur l'extrait de Griffonia sont nécessaires.

3. Conseil à l'officine

a. Posologie

La dose recommandée est de **150 à 300 mg par jour de 5-HTP** (135) et doit être instaurée progressivement pour limiter la survenue d'effets indésirables. Une prise matinale pouvant entraîner des somnolences diurnes, il est conseillé de **répartir les prises en fin de journée, à 17h puis au coucher**.

La fin de journée est marquée par la survenue de symptômes importants en cas de déficit en sérotonine, telles qu'une irritabilité, une impulsivité, une boulimie avec des compulsions sucrées et parfois une désinhibition. Les patients concernés ressassent les événements de la journée, n'arrivent pas à prendre du recul et se sentent plus vulnérables au stress. Cela est souvent associé à une humeur fluctuante en journée et un sommeil entrecoupé par des réveils (135).

Il est important de rappeler que la prise de Griffonia ne remplace pas une consultation médicale. L'équipe officinale doit orienter le patient vers un médecin lorsque la sévérité ou la durée des symptômes est importante.

Pour obtenir des résultats durables, il est intéressant de prendre ce traitement **pendant 3 mois** (135) et de proposer un suivi mensuel au patient. Il est également bénéfique d'associer une supplémentation de 300 mg de magnésium par jour afin de garantir une bonne utilisation de la sérotonine. Notons qu'il est possible d'associer de la rhodiole, ces deux plantes ont des actions complémentaires.

b. Effets indésirables

De manière générale, la prise d'extrait de graines de Griffonia est bien tolérée. De légers troubles du sommeil ainsi que des nausées ont été cependant observés (130) (134), de manière transitoire en début de traitement. Une instauration progressive permet de limiter ces troubles gastro-intestinaux.

c. Interactions médicamenteuses

Le *Griffonia simplicifolia* augmentant le taux de sérotonine, le risque majeur est le **syndrome sérotoninergique** en cas d'association avec d'autres médicaments modulant ce taux. Le syndrome sérotoninergique se caractérise par une modification de l'état mental (agitation, confusion, fébrilité, angoisses) associé à des symptômes neuromusculaires (tremblements, rigidité, nystagmus, myoclonie, ataxie) et une instabilité du système nerveux autonome (tachycardie, tachypnée, hyperthermie, mydriase, diarrhée et transpiration abondante) (136).

Ainsi, il convient de ne pas associer les médicaments qui potentialisent les voies sérotoninergiques, à savoir (136) :

- **Les antidépresseurs** augmentant le taux de sérotonine dans les fentes synaptiques :
 - ISRS : citalopram, escitalopram, fluoxétine, paroxétine et sertraline
 - IRSNA : duloxétine et venlafaxine
 - Tricycliques : amitriptyline et clomipramine
 - Les autres antidépresseurs : miansérine, mirtazapine et tianeptine
- **Les inhibiteurs des mono-amines oxydases (IMAO)**, qui augmentent le taux de sérotonine dans la fente synaptique :
 - IMAO-A : moclobémide
 - IMAO-B : rasagiline et sélégiline

- **Les antimigraineux :**
 - Les agonistes 5-HT₁ : famille des -triptans
 - Autres antimigraineux antagonistes non spécifiques des récepteurs sérotoninergiques : pizotifène et oxotérine
- **Certains antalgiques :** tramadol, néfopam
- **Les antiémétiques antagonistes 5-HT₃ :** ondansétron, granisétron et tropisétron
- **Les antipsychotiques** avec propriétés d'antagonistes 5-HT₂ : clozapine, loxapine, olanzapine, rispéridone et aripiprazole
- **Les inhibiteurs de la décarboxylase périphérique :** carbidopa et benzéraside. En effet, rappelons-le, la décarboxylase métabolise le 5-HTP en sérotonine. Si les décarboxylases périphériques sont inhibées, alors la fraction de 5-HTP qui traverse la barrière hémato-encéphalique est plus élevée et une quantité plus importante de sérotonine sera synthétisée dans le système nerveux central.

d. Contre-indications et précautions d'emploi

- **Trisomie 21 :** un traitement par 5-HTP peut provoquer des convulsions épileptiques chez 15% les enfants atteints du syndrome de Down (137).
- **Insuffisance rénale sévère :** de nombreux récepteurs sérotoninergiques sont présents au niveau rénal. Un fort apport de sérotonine induirait une vasoconstriction importante, délétère en cas d'insuffisance rénale sévère.
- La prise de 5-HTP doit être **évitée chez la femme enceinte et allaitante, ainsi que chez l'enfant**, par précaution.

GRIFFONIA ET DOULEUR :

Ce que nous pouvons préconiser

La supplémentation en extrait de *Griffonia simplicifolia* peut être conseillée en cas de déficit sérotoninergique marqué, pour lequel les symptômes sont **une irritabilité, une impulsivité, des pulsions alimentaires sucrées, des ruminations anxieuses et une vulnérabilité au stress**. Ces symptômes sont plutôt vespéraux.

Un déficit sérotoninergique n'entraîne pas de troubles le matin, ni de baisse de moral sur la journée globale. Ces symptômes doivent faire penser à une dépression, dans laquelle plusieurs neurotransmetteurs sont déficitaires, ce qui nécessite une prise en charge médicale.

Ce déficit sérotoninergique est fréquemment retrouvé chez les patients atteints de **fibromyalgie** et les patients **migraineux**. Il faut également y penser pour tous les patients souffrant de douleurs chroniques présentant les symptômes décrits précédemment.

La prise de Griffonia devra être instaurée progressivement pour atteindre une quantité de **150 à 300 mg par jour** de 5-hydroxy-tryptophane, à répartir en **deux prises en fin de journée : une à 17h et une au coucher**. Nous pouvons conseiller au patient de faire **3 mois** de cure afin de restaurer efficacement son taux sérotoninergique, en assurant un suivi mensuel au comptoir.

III. Millepertuis

1. Généralités

a. Description botanique

Le millepertuis, du nom latin *Hypericum perforatum*, fait partie de la famille des Hypericacées. C'est une plante herbacée vivace présente en Europe, Afrique du nord et Asie occidentale, le long des haies et dans les prairies. Ses nombreuses feuilles ovales ont un aspect troué en transparence, lui donnant le nom d' « herbe aux mille trous ». Les fleurs en grappe ont cinq pétales jaune flamboyant et se colorent en rouge-violacé à l'écrasement. Sa floraison est proche du solstice d'été, d'où son appellation d' « herbe de la Saint-Jean ». (138)



Figure X - Photographie de la plante *Hypericum perforatum* (Laroque, 2004)

Source : [wikimedia commons](#) (139)

b. Historique, découverte

Plante largement utilisée en Grèce Antique, elle est décrite dans l'ouvrage *De Materia Medica* de Dioscoride pour soigner la dépression, la mélancolie et les plaies. Elle est ensuite utilisée au Moyen-Âge sur le plan spirituel pour chasser les démons et mauvais esprits. Les feuilles étaient placées sous l'oreiller pour protéger le dormeur, les fleurs décoraient les maisons lors des fêtes religieuses (138).

Au XVI^{ème} siècle, Paracelse évoque dans sa *Théorie des signatures* que cette plante parsemée de trous permet de guérir les plaies externes et internes. Le millepertuis est ainsi traditionnellement utilisé par voie orale comme diurétique, tonique utérin, stimulant digestif, antidépresseur, sédatif, antalgique et anti-névralgique. Par voie cutanée, il est employé pour les névralgies telles que le zona ou comme cicatrisant pour petites plaie et brûlures (138).

c. Molécules actives

Les molécules actives sont présentes dans les parties aériennes. La sommité fleurie est inscrite à la Pharmacopée européenne et contient (138) :

- Des quinones, notamment l'**Hypericine**, responsable de la coloration rouge du suc
- Des dérivés du phloroglucinol telle que l'**hyperforine**
- Des flavonoïdes comme la **rutine** et la **quercétine**
- Des **tanins**.

2. Implication dans la nociception

a. Etudes précliniques

i. Activité antidépressive

L'Hyperforine permettrait **d'inhiber la recapture synaptique de la sérotonine, de la dopamine et de la noradrénaline** (140).

De plus, l'extrait d'*Hypericum* a entraîné une **augmentation significative des récepteurs 5-HT₂** et une diminution des récepteurs β -adrénergiques dans le cortex frontal des rats (141), provoquant des modifications des taux de neurotransmetteurs dans les zones cérébrales impliquées dans la dépression. Les épreuves de nage forcée ont par ailleurs montré une réduction significative de l'immobilité (141).

ii. Activité anti-hyperalgésique et anti-nociceptive

L'administration d'extrait de millepertuis à des rats diabétiques a induit une diminution significative de leur glycémie et a permis d'améliorer les neuropathies induite par le diabète. L'activité antalgique du millepertuis n'est pas exclusivement liée à l'amélioration de la glycémie puisqu'elle a également été observée dans le groupe de rat contrôle, normoglycémique, sans aucune variation de la glycémie associée (142). Plusieurs mécanismes d'actions suggèrent une stratégie prometteuse pour un traitement des douleurs neuropathiques :

- **Inhibition des protéines kinases C dans le tronc cérébral** : l'administration orale d'extrait de millepertuis a produit une diminution de l'hyper sensibilité à la douleur et de la durée des symptômes (143), chez des souris rendues hyperalgésiques et allodyniques. Cet effet est causé par l'Hypericine, qui a entraîné une inhibition des protéines kinases C dans le tronc cérébral (143)(144), responsables de la modulation de l'activité des canaux ioniques par phosphorylation, pouvant induire une plasticité neuronale. Cet effet s'est révélé être d'intensité similaire à celui observé après administration d'Amitriptyline (144).
- **Antagoniste NMDA** : l'hyperforine serait un antagoniste des récepteurs NMDA (145) et permet ainsi une inhibition de l'influx calcique dans les neurones corticaux.
- **Implication du système opioïde** : le mécanisme d'action du millepertuis comprend également le système opioïde, puisque l'extrait de millepertuis, en particulier la molécule hypericine, a permis d'augmenter l'effet antinociceptif de la morphine chez des modèles de souris neuropathiques (146). Cet effet est inhibé par la naloxone, un antagoniste opioïde (144), montrant une implication des récepteurs morphiniques dans le mécanisme d'action.

b. Etudes cliniques

i. Sur la dépression

Le millepertuis permettrait une prise en charge de la dépression légère à modérée. En effet, plusieurs essais randomisés appuient cette conclusion. Des méta-analyses de vingt-deux essais contrôlés randomisés (147) et vingt-trois essais randomisés (148) montrent que le millepertuis est **significativement plus efficace qu'un placebo contre la dépression, et n'est pas significativement différent en terme d'efficacité par rapport aux antidépresseurs standards**. L'effet antidépresseur survient en dix à quinze jours de traitement, tout comme les antidépresseurs standards. De plus, les effets indésirables sont moins fréquents avec le millepertuis qu'avec les antidépresseurs.

Cependant, les doses de millepertuis employées dans les différents essais varient entre 300 et 1000 mg par jour (148) (149) (150). Des essais supplémentaires sont nécessaires pour évaluer l'efficacité des différentes doses de millepertuis et déterminer la posologie minimale efficace.

De plus, la durée d'analyse est en général comprise entre quatre et huit semaines (148) (149) (150). Or, la HAS recommande de maintenir le traitement de la dépression au minimum six mois après rémission afin de prévenir les rechutes (151). Des analyses plus longues sont nécessaires pour évaluer le réel bénéfice d'un traitement complet par le millepertuis, ainsi que pour étudier les effets secondaires à long terme ou les risques d'accoutumance.

iii. Sur les névralgies

Des rapports de cas suggèrent le potentiel thérapeutique du millepertuis dans le soulagement des douleurs. Par exemple, prenons le cas d'une femme de 53 ans souffrant de névralgie du nerf trijumeau depuis plusieurs mois. La prise d'une teinture mère de *Hypericum perforatum* a réduit la fréquence et l'intensité de ses crises, jusqu'à les faire disparaître totalement (152).

Cependant toutes les études cliniques ne montrent pas un effet significatif du millepertuis (153) (154). Notons tout de même que les essais cliniques utilisent souvent le millepertuis en dilution homéopathique. Le mécanisme d'action n'est alors pas le même que pour un extrait de plante.

Une étude clinique randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo et croisée sur cinquante-quatre patients (155) a montré une tendance à un score de la douleur plus faible dans le groupe « millepertuis », mais statistiquement non significatif. Cependant, l'étude ne porte pas sur de l'extrait de millepertuis mais sur l'administration d'Hypericine pure. Cela ne prend pas en compte l'action synergique des différentes molécules de la plante et les différents mécanismes d'actions potentiels.

Pour conclure, les études précliniques suggèrent un intérêt du millepertuis dans la gestion de la douleur, mais à notre connaissance la recherche clinique est encore rare. Des essais cliniques contrôlés employant l'extrait de millepertuis sont nécessaires pour valider son efficacité potentielle chez l'homme dans la prise en charge des douleurs chroniques neuropathiques.

3. Conseils à l'officine

a. Indication

Les produits à base de millepertuis ont le **statut de médicament** en France et doivent obtenir un dossier d'AMM allégé pour obtenir l'indication « traitement à court terme des symptômes dépressifs légers » (156) (157) (158). Le millepertuis n'est aujourd'hui pas indiqué dans le traitement des douleurs.

b. Posologie

La posologie recommandée par les RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit) des médicaments ayant obtenu leur AMM en France est de **300 à 900 mg par jour** (156) (157) (158). Cette dose doit être apportée **progressivement**. De même, l'arrêt de la prise devra s'effectuer progressivement pour ne pas induire un syndrome de sevrage.

c. Effets indésirables

Les effets secondaires concernent 1 à 3% des patients (140) et peuvent comprendre des **nausées, une sédation, des vertiges, des maux de tête et une sécheresse buccale**. Ils sont, de manière générale, moins importants que ceux entraînés par les antidépresseurs dans toutes les études.

d. Précautions d'emploi

L'utilisation chez la femme enceinte et la femme allaitante n'est pas recommandée, de par les faibles données publiées. Il est préférable d'utiliser des molécules allopathiques mieux connues et plus sûres pour soigner les femmes enceintes et allaitantes. Cependant aucun élément inquiétant n'a été signalé à ce jour et les recherches sur l'animal n'ont montré aucun effet tératogène (159).

e. Interactions médicamenteuses

La difficulté pour instaurer un traitement par millepertuis est la compatibilité avec le traitement allopathique déjà existant du patient. La phytothérapie doit être introduite en plus de ces médicaments, elle n'a pas pour vocation de le remplacer. Il est important d'avoir de bonnes connaissances médicales et en phytothérapie pour pouvoir associer l'allopathie et le

millepertuis (160). Il est également possible d'utiliser un logiciel d'analyse thérapeutique tel que Vidal (161) ou Thériaque (162).

En effet, le millepertuis entraîne une **induction importante de l'activité du cytochrome P450 isoforme 3A4**, causé par la présence d'hyperforine (163), ainsi que de la glycoprotéine P (163).

Les principales interactions médicamenteuses contre-indiquées par le Thesaurus des interactions médicamenteuses (164) sont les suivantes :

- **Les anticoagulants oraux** : cela entraîne une diminution de la concentration plasmatique de l'anticoagulant, risquant la survenue d'un évènement thrombotique.
- **Les anticonvulsivants à marge thérapeutique étroite** : l'association entraîne une baisse de l'efficacité de l'anticonvulsivant
- **La digoxine** : risque de décompensation cardiaque
- **Les progestatifs (principalement éthinylestradiol et désogestrel)** : baisse l'efficacité contraceptive
- **Les immunosuppresseurs (ciclosporine)** : risque de rejets de greffe (140)
- **Les antirétroviraux inhibiteurs de protéase** : baisse de l'efficacité
- **Les inhibiteurs des tyrosines kinases** : baisse de leur efficacité
- La **théophylline**
- Le **vérapamil**
- La **nifédipine**
- La **simvastatine**

Le millepertuis, de par sa potentialisation des différents neurotransmetteurs et notamment la sérotonine, peut également entraîner un **syndrome sérotoninergique** lorsqu'il est associé à un autre médicament potentialisant les voies sérotoninergiques.

Notons que le millepertuis contient des tanins, il est alors conseillé de le prendre à deux heures de distance des médicaments à base de fer.

MILLEPERTUIS ET DOULEURS

Ce que nous pouvons préconiser

Le millepertuis est traditionnellement utilisé, depuis l'Antiquité, comme antalgique et anti-neuropathique. Les études précliniques suggèrent un fort potentiel de cette plante dans les neuropathies, des rapports de cas cliniques montrent un effet bénéfique, mais les études cliniques sont aujourd'hui insuffisantes pour donner un avis éclairé concernant les névralgies.

L'effet sur la dépression légère à modérée est quant à lui prouvé, les produits contenant du millepertuis ont d'ailleurs obtenu le statut de médicament et nécessitent une AMM en France.

Nous pouvons préconiser de conseiller le Millepertuis dans les **symptômes dépressifs légers à modérés, ne nécessitant pas de prise en charge médicale immédiate, associés à des douleurs neuropathiques** (zona), nociceptives (migraine) ou nociplastique (fibromyalgie) ou les douleurs post-opératoires.

Il convient d'être prudent avec les traitements allopathiques du patient. Le millepertuis étant un **puissant inducteur du cytochrome 3A4**, il est contre-indiqué avec de nombreux médicaments tels que les AVK, les anticonvulsivants, la digoxine, les progestatifs, les immunosuppresseurs, les inhibiteurs de la protéase, les inhibiteurs de la tyrosine kinase, la théophylline, le vérapamil, la nifédipine ou la simvastatine.

De plus, son association aux médicaments potentialisant les voies de la sérotonine est déconseillée à cause du risque de survenue d'un syndrome sérotoninergique.

Le millepertuis doit être pris à 2h de distance du fer puisqu'il contient des tanins.

La posologie devra être **instaurée progressivement**, pour être comprise **entre 300 et 900 mg par jour**. La prise devra être de courte durée, en moyenne **6 semaines**, les essais cliniques n'ayant pas étudié son effet sur du plus long terme. L'arrêt devra également être progressif pour éviter un syndrome de sevrage.

PARTIE 4

APPLICATION A L'OFFICINE

Le conseil officinal occupe une réelle place dans le système de soins. Du fait de la proximité des pharmacies, de notre disponibilité sans rendez-vous et la gratuité des conseils, de nombreux patients nous rapportent leur maux avant de prendre contact avec leur médecin. Il est primordial d'assurer un conseil de qualité pour permettre une bonne prise en charge des patients et instaurer une relation de confiance.

Lorsqu'un patient se présente au comptoir, il faut regrouper les symptômes qu'il rapporte et évaluer sa demande. Il est ensuite nécessaire de prendre connaissance des traitements médicamenteux en cours, sur ordonnance ou en automédication, ainsi que des analyses sanguines récentes, malheureusement souvent indisponibles à l'officine.

Une fois les urgences médicales écartées, il convient de questionner le patient sur ses antécédents personnels et familiaux et son mode de vie : sommeil, tabac, consommation d'alcool ou autre consommation de toxiques, alimentation, activité physique... Le premier conseil à donner concerne la plupart du temps les règles hygiéno-diététiques.

C'est seulement après ces étapes que le pharmacien ou préparateur pourra proposer, si besoin, un conseil individualisé en micro nutrition ou phytothérapie.

I. Identifier les besoins du patient

1. Identifier le type de douleur

L'établissement d'un diagnostic ne fait pas partie des compétences pharmaceutiques. Néanmoins en engageant la discussion avec le patient, il est possible d'évaluer l'efficacité relative de ses antidouleurs prescrits par le médecin et de la potentielle baisse de moral associée. Tout en s'assurant de la bonne adhésion au traitement existant, le conseil officinal peut améliorer la prise en charge du patient.

2. Identifier le manque en sérotonine associé

Le déficit en sérotonine du patient est potentiellement une des causes de son anxiété ou déprime et peut être un facteur aggravant de ses douleurs.

Le déficit sérotoninergique est marqué par les symptômes suivants : une irritabilité, des difficultés à supporter les frustrations, une agressivité facile, une vulnérabilité au stress et une humeur fluctuante. Nous pouvons également noter une dépendance à une activité répétitive telle que le grignotage, avec en particulier l'attrait pour le sucré en fin de journée, le tabac, le sport intensif ou les achats compulsifs (135).

La prise en charge pharmaceutique n'est possible que lorsque ces symptômes sont légers ou naissants. De plus, l'association de symptômes impliquant plusieurs neurotransmetteurs doit faire penser à une dépression caractérisée et nécessite une consultation médicale.

II. Règles hygiéno-diététiques

1. Recommandations nationales

De manière générale, les recommandations du Programme National Nutrition Santé (PNNS) sont les suivantes (165) :

- Elargir la variété de fruits et légumes et augmenter leur consommation pour atteindre au moins cinq portions de légumes et fruits au quotidien
- Choisir des féculents complets, naturellement riches en fibres
- Bien choisir ses matières grasses : manger une portion de poisson gras par semaine et assaisonner avec de l'huile de colza ou de noix de première pression à froid. Eviter les huiles riches en oméga 6 et pauvres en oméga 3 telles que l'huile de tournesol ou l'huile de pépin de raisin. Favoriser l'huile d'olive pour les cuissons.
- Varier les sources de protéines (50% d'origine animale et 50% d'origine végétale) en privilégiant des viandes maigres telles que la volaille.
- Limiter la consommation d'alcool
- Limiter les boissons et aliments sucrés, ainsi que les produits ultra-transformés
- Réduire la consommation de sel
- Pratiquer trente minutes par jour une activité physique adaptée et limiter le temps passé assis au quotidien

A ces recommandations nationales du PNNS, nous pouvons rajouter l'éviction du tabac, la bonne hydratation, ainsi que la bonne hygiène du sommeil.

2. La journée idéale

a. Le petit déjeuner

Le petit déjeuner doit être **riche en protéines** pour apporter de la tyrosine, précurseur de la **dopamine**, afin de favoriser un démarrage matinal et éviter la fatigue en fin de matinée. Nous pouvons conseiller les **œufs, le jambon, le fromage, le fromage blanc et le pain complet et les céréales complètes**. Il convient d'éviter les sucres rapides (pâte à tartiner, confiture, sucre dans le café ou thé, nectars de fruits ou jus avec adjonction de sucre).

Une **portion de fruit frais** le matin permet d'apporter des vitamines et des fibres.

b. Le déjeuner et le dîner

Ces repas permettent d'apporter, entre autres, du tryptophane et des vitamines B. Il faut consommer des **glucides complexes et variés** (riz complet, pâtes complètes, sarrasin, épeautre, quinoa...).

Il faut ajouter à cela des sources de protéines, maigres le soir, en **alternant entre les sources animales (viande, poisson, œufs) et végétales (légumineuses)** afin d'obtenir des apports complets de tous les acides aminés et vitamines.

Une à deux portion(s) de légumes par repas doit également être apportée pour les fibres prébiotiques et vitamines.

Notons que pour améliorer l'apport en vitamines du groupe B, il faut manger au quotidien au moins une **portion de légumes verts et de légumineuses**. Il est également possible de saupoudrer sa salade de **germe de blé**, très riche en vitamines B.

c. Collation

La collation à 17h est très importante **pour éviter les pulsions sucrées de fin de journée** lors d'un déficit en sérotonine. Nous conseillons la prise de deux carrés de chocolat extra noir peu sucré et une poignée de fruits secs afin d'apporter du tryptophane et du magnésium. Favoriser la production de sérotonine en fin de journée permet une meilleure gestion du stress, suivie de la production de mélatonine le soir venu pour un meilleur sommeil.

III. Conseils associés en compléments alimentaires et en phytothérapie

Une fois les règles diététiques expliquées et appliquées par le patient, il est possible de conseiller des compléments alimentaires et/ou de la phytothérapie selon les symptômes. Il faut faire attention à l'absence de contre-indication par rapport au dossier du patient (son état, ses pathologies et les médicaments pris).

1. Comblent les déficits vitaminiques

a. Les vitamines B₁ et B₆

Dans le cadre des **douleurs aiguës inflammatoires** ou dans le **syndrome du canal carpien**, un complexe vitaminique comportant des **vitamines B₁ et B₆** peut être conseillé sur une **période de 4 semaines**. La dose de vitamine B₆ ne devra pas excéder 100 mg par jour. Si le patient consomme du thé, il faut lui conseiller de le prendre à distance des repas et du complément alimentaire puisque ses tanins peuvent compromettre l'absorption des vitamines.

b. Le magnésium

Une supplémentation en magnésium doit être proposée lorsque le patient se plaint **d'anxiété, de troubles du sommeil, de baisse de moral et de contractions musculaires**, associé à ses douleurs. Nous préconisons une supplémentation à **300 mg par jour** sur une cure de 1 mois, avec un sel tel que **le bisglycinate ou le citrate de magnésium**. La prise se fera à 2h de distance de certains médicaments.

2. Conseiller la phytothérapie

Selon les symptômes et leur temporalité, nous préconisons de conseiller :

a. La rhodiole

La rhodiole est à conseiller lorsque les **douleurs chroniques et le stress** sont intriqués au quotidien, avec un déficit sérotoninergique marqué. Elle peut également être conseillée en prévention, lorsqu'un événement stressant est à venir prochainement.

Nous préconisons **100 à 170 mg par jour d'extrait de rhodiole, à répartir en deux prises, le matin et le midi, par cures de 20 jours par mois maximum**. La rhodiole ne devra pas être conseillée aux femmes enceintes, aux patients bipolaires et aux patients prenant des AVK.

b. Le millepertuis

Lorsque les **douleurs chroniques sont de nature neuropathique** et que le patient souffre d'une **dépression impliquant plusieurs neurotransmetteurs, mais qu'il ne souhaite pas de prise en charge allopathique pour cela**, il est alors possible de conseiller le millepertuis. Il convient néanmoins d'être très prudent avec le traitement allopathique déjà pris par le patient, le millepertuis étant un **puissant inducteur du CYP3A4**.

Le millepertuis devra être **instauré progressivement pour atteindre une posologie comprise entre 300 et 900 mg par jour, pour une durée de six semaines**. L'arrêt devra également être progressif pour éviter tout syndrome de sevrage.

c. **Le griffonia**

Selon l'intensité des symptômes de dépression sérotoninergique, il est possible d'associer la prise de Griffonia à la Rhodiole. Nous préconisons également la supplémentation en Griffonia pour les **patients fibromyalgiques ou migraineux**, avec ou sans Rhodiole.

La prise de Griffonia devra être instaurée progressivement pour atteindre une quantité de **150 à 300 mg par jour** de 5-hydroxy-tryptophane, à répartir en **deux prises en fin de journée : une à 17h et une au coucher**. Nous pouvons conseiller au patient de faire **une cure de trois mois**, en assurant un suivi mensuel au comptoir.

IV. Suivi du patient

Nous préconisons de proposer au patient de revenir tous les mois pour faire le point, afin d'assurer son suivi. La discussion est très importante, le patient doit se sentir entouré et compris. Cela entre dans une démarche de prise en charge selon le modèle bio-psycho-social.

CONCLUSION

La plupart des patients souhaite se tourner vers des solutions plus naturelles. Nous observons une prise de conscience actuelle sur l'importance d'une bonne alimentation. Les compléments alimentaires et la phytothérapie sont souvent très bien acceptés et ne sont pas perçus comme des médicaments, au sens de « molécule chimique » avec effets indésirables. Le rôle de l'équipe officinale ici est primordial, les compléments alimentaires et la phytothérapie nécessitent des conseils de prise afin d'éviter tout surdosage, mésusage ou interaction avec le traitement allopathique existant du patient. Cependant, les compléments alimentaires et la phytothérapie peuvent être vendus dans d'autres magasins, sans conseils associés, ce qui multiplie les risques.

La difficulté au comptoir est parfois d'identifier le patient qui a besoin d'une prise en charge complémentaire. En effet, les patients ne sont jamais servis par la même personne et il est compliqué d'assurer un suivi. De plus, les compléments alimentaires ne sont pas remboursés par la sécurité sociale et par conséquent ne sont que peu prescrits ou peu conseillés par les médecins. Certains patients les pensent d'ailleurs inutiles, il faudra alors trouver des solutions alternatives pour les soulager davantage.

La capacité d'écoute, de présence sans rendez-vous et d'empathie du pharmacien et de son équipe est capitale. Cela montre au patient que son ressenti n'est pas anodin, que sa douleur légère ou discontinue n'est pas pour autant importante et invalidante. Le patient doit être pris en charge dans sa globalité selon le modèle bio-psycho-social. Ainsi il faut proposer un accompagnement psychologique, des méthodes de relaxation, une activité physique et une alimentation équilibrée et variée. Cela peut demander un réel changement de vie pour les patients, or il peut être difficile de les mobiliser sur une prise en charge qui nécessite un réel investissement de leur part.

BIBLIOGRAPHIE

1. SFETD. Livre blanc de la douleur. éditions Med-Line; 2017.
2. Read « Relieving Pain in America: A Blueprint for Transforming Prevention, Care, Education, and Research » at NAP.edu [Internet]. [cité 1 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.nap.edu/read/13172/chapter/3>
3. pain_proposal.pdf [Internet]. [cité 20 nov 2019]. Disponible sur: https://europeanpainfederation.eu/wp-content/uploads/2016/06/pain_proposal.pdf
4. Le Bars D, Willer J-C. Physiologie de la douleur. EMC - Anesthésie-Réanimation. 1 oct 2004;1(4):227-66.
5. Le Cavorzin P. Neurophysiologie de la fonction proprioceptive et récupération postlésionnelle. Kinésithérapie, la Revue. 1 août 2012;12(128):7-14.
6. docThom. Définition de « Nociception » [Internet]. Dictionnaire médical. [cité 18 mai 2020]. Disponible sur: <https://www.dictionnaire-medical.fr/definitions/332-nociception/>
7. Nouvelle définition de la douleur [Internet]. SFETD - Site web de la Société Française d'Etude et du Traitement de la Douleur. 2020 [cité 8 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.sfetd-douleur.org/>
8. Levesque DA. Physiopathologie pratique de la douleur Classification des douleurs. :73.
9. Risch N, Pointeau F, Poquet N. Nociception. Kinésithérapie, la Revue. 1 juin 2017;17(186):5-15.
10. Suter M, Perruchoud C. Chapitre 2 - Physiopathologie et mécanismes de la douleur. In: Perruchoud C, Albrecht É, Moret V, éditeurs. Manuel Pratique D'algologie [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2017 [cité 10 mai 2020]. p. 7-14. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978229474493800002X>
11. LE CERVEAU À TOUS LES NIVEAUX! [Internet]. [cité 1 nov 2019]. Disponible sur: https://lecerveau.mcgill.ca/flash/a/a_03/a_03_cl/a_03_cl_dou/a_03_cl_dou.html
12. Calvino B, Grilo RM. Le contrôle central de la douleur. Revue du Rhumatisme. 1 janv 2006;73(1):10-8.
13. Gegelashvili G, Bjerrum OJ. Glutamate transport system as a key constituent of glutamosome: Molecular pathology and pharmacological modulation in chronic pain. Neuropharmacology. 29 avr 2019;107623.
14. Latremoliere A, Woolf CJ. Central Sensitization: A Generator of Pain Hypersensitivity by Central Neural Plasticity. The Journal of Pain. 1 sept 2009;10(9):895-926.
15. Iceta S. Optimisation de l'électroconvulsivothérapie (ECT) par l'adjonction de kétamine à l'anesthésie. Aspect théorique et première expérience dans la dépression (étude KEOpS). 2013.

16. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science*. 1965;150(3699):971-9.
17. Moayed M, Davis KD. Theories of pain: from specificity to gate control. *Journal of Neurophysiology*. 3 oct 2012;109(1):5-12.
18. Module 2 - Bases neurophysiologiques - Modulation - Contrôle inhibiteur diffus (CIDN) [Internet]. [cité 28 mai 2020]. Disponible sur: <http://uriic.uqat.ca/cours/module2/1.2.2.html>
19. Fibromyalgie : mieux comprendre pour orienter le traitement. *Douleur analg*. déc 2007;20(4):247-55.
20. Comment mesure-t-on la douleur ? [Internet]. VIDAL. [cité 14 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
21. douleur_chronique_synthese.pdf [Internet]. [cité 4 nov 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-01/douleur_chronique_synthese.pdf
22. Douleur [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 5 nov 2019]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/douleur>
23. Garcia-Larrea L, Magnin M. Physiopathologie de la douleur neuropathique : revue des modèles expérimentaux et des mécanismes proposés. *La Presse Médicale*. 1 févr 2008;37(2, Part 2):315-40.
24. Sol J-C. CHAPITRE 2 DOULEURS : BASES ANATOMIQUES, PHYSIOLOGIQUES ET PSYCHOLOGIQUES. :27.
25. Baud P. Douleurs Neuropathiques en Pratique Quotidienne. John Libbey Eurotext; 140 p.
26. Richebé P, Rivat C, Rivalan B, Maurette P, Simonnet G. Kétamine à faibles doses : antihyperalgésique, non analgésique. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*. 1 nov 2005;24(11):1349-59.
27. David DJ, Gardier AM. Les bases de pharmacologie fondamentale du système sérotoninergique : application à la réponse antidépressive. *L'Encéphale*. 1 juin 2016;42(3):255-63.
28. Spreux-Varoquaux O. Sérotonine: Aspects biologiques et cliniques. Lavoisier; 2012. 547 p.
29. The Use of Tryptophan to Treat Depression [Internet]. Institute of Neuro Innovation. [cité 8 mars 2021]. Disponible sur: <https://inifoundation.org/neuroscience-anthology-1/2018/7/30/the-use-of-tryptophan-to-treat-depression>
30. Myint AM, Kim YK. Cytokine-serotonin interaction through IDO: a neurodegeneration hypothesis of depression. *Medical Hypotheses*. 1 nov 2003;61(5):519-25.
31. Cryan JF, Dinan TG. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour. *Nat Rev Neurosci*. oct 2012;13(10):701-12.

32. Microbiote intestinal (flore intestinale) [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 24 oct 2019]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/microbiote-intestinal-flore-intestinale>
33. Rea K, Dinan TG, Cryan JF. The microbiome: A key regulator of stress and neuroinflammation. *Neurobiology of Stress*. 1 oct 2016;4:23-33.
34. MACFARLANE G. The colonic flora, fermentation and large bowel digestive function. *The Large Intestine : Physiology, Pathophysiology and Disease*. 1991;51-92.
35. Marteau P, Doré J. Le microbiote intestinal : Un organe à part entière [Internet]. [cité 30 oct 2019]. Disponible sur: https://www.jle.com/fr/ouvrages/e-docs/le_microbiote_intestinal_308828/ouvrage.phtml
36. Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, Severi C. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann Gastroenterol*. 2015;28(2):203-9.
37. Erny D, Hrabě de Angelis AL, Jaitin D, Wieghofer P, Staszewski O, David E, et al. Host microbiota constantly control maturation and function of microglia in the CNS. *Nature Neuroscience*. juill 2015;18(7):965-77.
38. Crumeyrolle-Arias M, Jaglin M, Bruneau A, Vancassel S, Cardona A, Daugé V, et al. Absence of the gut microbiota enhances anxiety-like behavior and neuroendocrine response to acute stress in rats. *Psychoneuroendocrinology*. 1 avr 2014;42:207-17.
39. Kannampalli P, Shaker R, Sengupta JN. Colonic butyrate- algesic or analgesic? *Neurogastroenterology & Motility*. 2011;23(11):975-9.
40. Tedelind S, Westberg F, Kjerrulf M, Vidal A. Anti-inflammatory properties of the short-chain fatty acids acetate and propionate: A study with relevance to inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 28 mai 2007;13(20):2826-32.
41. Strandwitz P. Neurotransmitter modulation by the gut microbiota. *Brain Research*. 15 août 2018;1693:128-33.
42. Cotillard A, Kennedy SP, Kong LC, Prifti E, Pons N, Chatelier EL, et al. Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. *Nature*. août 2013;500(7464):585-8.
43. David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature*. janv 2014;505(7484):559-63.
44. Tc B. 5-Hydroxytryptophan: a clinically-effective serotonin precursor. *Altern Med Rev*. 1 août 1998;3(4):271-80.
45. Yin Y. Tryptophan metabolism in animals important roles in nutrition and health. *Front Biosci*. 2011;S3(1):286-97.
46. Boutry C, Bos C, Tomé D. Les besoins en acides aminés. *Nutrition Clinique et Métabolisme*. 1 déc 2008;22(4):151-60.

47. GFF_Part_4_fr.pdf [Internet]. [cité 29 juin 2020]. Disponible sur: https://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/GFF_Part_4_fr.pdf?ua=1
48. Les protéines | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 29 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/les-prot%C3%A9ines>
49. Tomé D. Besoins en protéines et en acides aminés & qualité des protéines alimentaires. :6.
50. Peters JC. Tryptophan Nutrition and Metabolism: An Overview. In: Schwarcz R, Young SN, Brown RR, éditeurs. Kynurenine and Serotonin Pathways: Progress in Tryptophan Research [Internet]. Boston, MA: Springer New York; 1991 [cité 6 juill 2020]. p. 345-58. (Advances in Experimental Medicine and Biology). Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-1-4684-5952-4_32
51. NUT2009sa0057.pdf [Internet]. [cité 21 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2009sa0057.pdf>
52. Soichot M. Alcool, violence, sérotonine et Tryptophane. 2014;3.
53. Qu'est-ce que la micronutrition ? [Internet]. IEDM. [cité 14 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.iedm.asso.fr/la-micronutrition/definition-de-la-micronutrition/>
54. Qu'est-ce que c'est ? | Synadiet [Internet]. [cité 1 sept 2020]. Disponible sur: <http://www.synadiet.org/les-complements-alimentaires/quest-ce-que-cest>
55. dp2019.pdf [Internet]. [cité 1 sept 2020]. Disponible sur: <http://www.synadiet.org/sites/default/files/news/files/dp2019.pdf>
56. NUT2012SA0103Ra-2.pdf [Internet]. [cité 4 sept 2020]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2012SA0103Ra-2.pdf>
57. Ciqua Table de composition nutritionnelle des aliments [Internet]. [cité 3 sept 2020]. Disponible sur: <https://ciqua.anses.fr/>
58. Van der Spek, Veronica, Anne Bernard, Jean-Paul Curtay. Nutrition et bien-être mental: pourquoi et comment notre alimentation influence notre cerveau ? De Boeck. Bruxelles; 360 p. (comprendre).
59. Apfelbaum M, Romon M. 6 - Vitamines. In: Apfelbaum M, Romon M, éditeurs. Diététique et nutrition (Septième Édition) [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2009 [cité 14 janv 2021]. p. 60-101. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294705663000062>
60. conso.pdf [Internet]. [cité 4 sept 2020]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/conso.pdf>
61. Martin A. The « apports nutritionnels conseillés (ANC) » for the French population. *Reprod Nutr Dev*. 1 mars 2001;41(2):119-28.

62. Bigard X. 6 - Vitamines, minéraux, oligoéléments et sports. In: Bigard X, Guezennec C-Y, éditeurs. *Nutrition du Sportif (Troisième Édition)* [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2017 [cité 14 janv 2021]. p. 139-49. Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294754333000062>
63. Carence et dépendance en vitamine B6 - Troubles nutritionnels [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 14 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-nutritionnels/carence-d%C3%A9pendance-et-toxicit%C3%A9-des-vitamines/carence-et-d%C3%A9pendance-en-vitamine-b6>
64. Malet L, Dayot L, Moussy M, de la Gastine B, Goutelle S. Neuropathie périphérique avec hypervitaminose B6 provoquée par l'automédication. *La Revue de Médecine Interne*. 1 févr 2020;41(2):126-9.
65. Andrès E, Affenberger S, Vinzio S, Noel E, Kaltenbach G, Schlienger J-L. Carences en vitamine B12 chez l'adulte : étiologies, manifestations cliniques et traitement. *La Revue de Médecine Interne*. 1 déc 2005;26(12):938-46.
66. Boulland P, Favier J-C, Villevieille T, Allanic L, Plancade D, Nadaud J, et al. Mélange équimolaire oxygène–protoxyde d'azote (MEOPA). Rappels théoriques et modalités pratiques d'utilisation. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*. 1 oct 2005;24(10):1305-12.
67. Zalaket J, Wehbe T, Abou Jaoude E. Vitamin B12 deficiency in diabetic subjects taking metformin: A cross sectional study in a Lebanese cohort. *Journal of Nutrition & Intermediary Metabolism*. 1 mars 2018;11:9-13.
68. Tomkin GH, Hadden DR, Weaver JA, Montgomery D a. D. Vitamin-B12 Status of Patients on Long-term Metformin Therapy. *Br Med J*. 19 juin 1971;2(5763):685-7.
69. Bauman WA, Shaw S, Jayatilleke E, Spungen AM, Herbert V. Increased intake of calcium reverses vitamin B12 malabsorption induced by metformin. *Diabetes Care*. 1 sept 2000;23(9):1227-31.
70. Wulffélé MG, Kooy A, Lehert P, Bets D, Ogterop JC, Burg BB van der, et al. Effects of short-term treatment with metformin on serum concentrations of homocysteine, folate and vitamin B12 in type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled trial. *Journal of Internal Medicine*. 2003;254(5):455-63.
71. McColl KEL. Effect of Proton Pump Inhibitors on Vitamins and Iron. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG*. mars 2009;104:S5.
72. França DS, Souza ALS, Almeida KR, Dolabella SS, Martinelli C, Coelho MM. B vitamins induce an antinociceptive effect in the acetic acid and formaldehyde models of nociception in mice. *European Journal of Pharmacology*. 15 juin 2001;421(3):157-64.
73. Montiel-Ruiz RM, González-Trujano ME, Déciga-Campos M. Synergistic interactions between the antinociceptive effect of *Rhodiola rosea* extract and B vitamins in the mouse formalin test. *Phytomedicine*. 15 nov 2013;20(14):1280-7.

74. Fu Q-G, Carstens E, Stelzer B, Zimmermann M. B vitamins suppress spinal dorsal horn nociceptive neurons in the cat. *Neuroscience Letters*. 19 déc 1988;95(1):192-7.
75. Dakshinamurti K, Singer WD, Paterson JA. Effect of pyridoxine deficiency in the neuronally mature rat. *Int J Vitam Nutr Res*. 1987;57(2):161-7.
76. Paulose C S, Dakshinamurti K, Packer S, Stephens N L. Sympathetic stimulation and hypertension in the pyridoxine-deficient adult rat. *Hypertension*. 1 avr 1988;11(4):387-91.
77. Hartvig P, Lindner KJ, Bjurling P, Långström B, Tedroff J. Pyridoxine effect on synthesis rate of serotonin in the monkey brain measured with positron emission tomography. *J Neural Transmission*. 1 juin 1995;102(2):91-7.
78. Bernstein AL, Dinesen JS. Brief communication: effect of pharmacologic doses of vitamin B6 on carpal tunnel syndrome, electroencephalographic results, and pain. *Journal of the American College of Nutrition*. 1 févr 1993;12(1):73-6.
79. Wyatt KM, Dimmock PW, Jones PW, O'Brien PMS. Efficacy of vitamin B-6 in the treatment of premenstrual syndrome: systematic review. *BMJ*. 22 mai 1999;318(7195):1375-81.
80. I J. [Analgesic and analgesia-potentiating action of B vitamins]. *Schmerz*. 1 avr 1998;12(2):136-41.
81. Saareks V, Ylitalo P, Mucha I, Riutta A. Opposite effects of nicotinic acid and pyridoxine on systemic prostacyclin, thromboxane and leukotriene production in man. *Pharmacol Toxicol*. juin 2002;90(6):338-42.
82. Saareks V, Mucha I, Sievi E, Riutta A. Nicotinic acid and pyridoxine modulate arachidonic acid metabolism in vitro and ex vivo in man. *Pharmacol Toxicol*. juin 1999;84(6):274-80.
83. Das R, Qubty W. Retrospective Observational Study on Riboflavin Prophylaxis in Child and Adolescent Migraine. *Pediatric Neurology*. 1 janv 2021;114:5-8.
84. M C, A P, A A, A P. Riboflavin prophylaxis in pediatric and adolescent migraine. *J Headache Pain*. 1 août 2009;10(5):361-5.
85. Talebian A, Soltani B, Banafshe HR, Moosavi GA, Talebian M, Soltani S. Prophylactic effect of riboflavin on pediatric migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Electron Physician*. 25 févr 2018;10(2):6279-85.
86. High-Dose Riboflavin for Migraine Prophylaxis in Children: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial - Suzanna C. MacLennan,, Fiona M. Wade, Katharine M. L. Forrest, Pyara D. Ratanayake, Elizabeth Fagan, Jayne Antony, 2008 [Internet]. [cité 10 déc 2020]. Disponible sur: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0883073808318053>
87. Medium-dose riboflavin as a prophylactic agent in children with migraine: A preliminary placebo-controlled, randomised, double-blind, cross-over trial - Jacques Bruijn, Hugo Duivenvoorden, Jan Passchier, Heiko Locher, Natascha Dijkstra, Willem-Frans Arts,

- 2010 [Internet]. [cité 10 déc 2020]. Disponible sur: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0333102410365106>
88. Al B. Vitamin B6 in clinical neurology. *Ann N Y Acad Sci.* 1 janv 1990;585:250-60.
 89. Friedman MA, Resnick JS, Baer RL. Subepidermal vesicular dermatosis and sensory peripheral neuropathy caused by pyridoxine abuse. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 1 mai 1986;14(5, Part 2):915-7.
 90. Nutrition et bien-etre mental: Pourquoi et comment notre alimentation ... - Anne Bernard, Jean-Paul Curtay, Veronica Van der Spek - Google Livres [Internet]. [cité 5 mars 2020]. Disponible sur: https://books.google.fr/books?hl=fr&lr=&id= XK8qDQAAQBAJ&oi=fnd&pg=PT8&dq=alimentation+s%C3%A9rotonine+douleur&ots=F6aop-gB4L&sig=HO7n8rzZV0KSCzMH1iAKIEV9f_w&redir_esc=y#v=onepage&q=alimentation%20s%C3%A9rotonine%20douleur&f=false
 91. Cardoso CC, Lobato KR, Binfaré RW, Ferreira PK, Rosa AO, Santos ARS, et al. Evidence for the involvement of the monoaminergic system in the antidepressant-like effect of magnesium. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry.* 17 mars 2009;33(2):235-42.
 92. Woolf CJ, Thompson SWN. The induction and maintenance of central sensitization is dependent on N-methyl-d-aspartic acid receptor activation; implications for the treatment of post-injury pain hypersensitivity states. *Pain.* 1 mars 1991;44(3):293-9.
 93. Na H-S, Ryu J-H, Do S-H. The role of magnesium in pain. In: Vink R, Nechifor M, éditeurs. *Magnesium in the Central Nervous System* [Internet]. Adelaide (AU): University of Adelaide Press; 2011 [cité 15 sept 2020]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507245/>
 94. Hercberg S, Galan P, Preziosi P, Bertrais S, Mennen L, Malvy D, et al. The SU.VI.MAX Study: A Randomized, Placebo-Controlled Trial of the Health Effects of Antioxidant Vitamins and Minerals. *Arch Intern Med.* 22 nov 2004;164(21):2335-42.
 95. Inserm_RapportThematique_PolitiqueNutritionnelleSantePublique_2000.pdf [Internet]. [cité 16 sept 2020]. Disponible sur: https://www.inserm.fr/sites/default/files/2017-11/Inserm_RapportThematique_PolitiqueNutritionnelleSantePublique_2000.pdf
 96. Badran A-M, Joly F, Messing B. L'hypomagnésémie : causes, manifestations et traitement. *Nutrition Clinique et Métabolisme.* 1 sept 2004;18(3):127-30.
 97. Cundy T, Dissanayake A. Severe hypomagnesaemia in long-term users of proton-pump inhibitors. *Clinical Endocrinology.* 2008;69(2):338-41.
 98. Srebro DP, Vučković S, Vujović KS, Prostran M. Anti-hyperalgesic effect of systemic magnesium sulfate in carrageenan-induced inflammatory pain in rats: influence of the nitric oxide pathway. *Magnesium Research.* 1 avr 2014;27(2):77-85.
 99. Hasanein P, Parviz M, Keshavarz M, Javanmardi K, Mansoori M, Soltani N. Oral magnesium administration prevents thermal hyperalgesia induced by diabetes in rats. *Diabetes Research and Clinical Practice.* 1 juill 2006;73(1):17-22.

100. Brill S, Sedgwick PM, Hamann W, di Vadi PP. Efficacy of intravenous magnesium in neuropathic pain. *BJA: British Journal of Anaesthesia*. 1 nov 2002;89(5):711-4.
101. Felsby S, Nielsen J, Arendt-Nielsen L, Jensen TS. NMDA receptor blockade in chronic neuropathic pain: a comparison of ketamine and magnesium chloride. *Pain*. 1 févr 1996;64(2):283-91.
102. Leeuw ID, Engelen W, Block CD, Gaal LV. Long term magnesium supplementation influences favourably the natural evolution of neuropathy in Mg-depleted type 1 diabetic patients (T1dm). *Magnesium Research*. 1 juin 2004;17(2):109-14.
103. Pickering G, Morel V, Simen E, Cardot J-M, Moustafa F, Delage N, et al. Oral magnesium treatment in patients with neuropathic pain: a randomized clinical trial. *Magnesium research*. 2011;
104. Levaux C, Bonhomme V, Dewandre PY, Brichant JF, Hans P. Effect of intra-operative magnesium sulphate on pain relief and patient comfort after major lumbar orthopaedic surgery. *Anaesthesia*. 2003;58(2):131-5.
105. Seyhan TO, Tugrul M, Sungur MO, Kayacan S, Telci L, Pembeci K, et al. Effects of three different dose regimens of magnesium on propofol requirements, haemodynamic variables and postoperative pain relief in gynaecological surgery. *BJA: British Journal of Anaesthesia*. 1 févr 2006;96(2):247-52.
106. Koinig H, Wallner T, Marhofer P, Andel H, Horauf K, Mayer N. Magnesium Sulfate Reduces Intra- and Postoperative Analgesic Requirements. *Anesthesia & Analgesia*. juill 1998;87(1):206-10.
107. Tramer MR, Schneider J, Marti R-A, Rifat K. Role of Magnesium Sulfate in Postoperative Analgesia. *Anesthesiology*. 1 févr 1996;84(2):340-347.
108. Tramèr MR, Glynn CJ. An Evaluation of a Single Dose of Magnesium to Supplement Analgesia After Ambulatory Surgery: Randomized Controlled Trial. *Anesthesia & Analgesia*. juin 2007;104(6):1374-9.
109. 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. *Magnesium Research*. 1 déc 2005;18(4):215-23.
110. Walker AF, Marakis G, Christie S, Byng M. Mg citrate found more bioavailable than other Mg preparations in a randomised, double-blind study. *Magnesium Research*. 1 sept 2003;16(3):183-91.
111. Σ64. English: *Rhodiola rosea* Deutsch: *Rosenwurz* 日本語: *イワベンケイ* [Internet]. 2007 [cité 12 mars 2020]. Disponible sur: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Rhodiola_rosea_01.jpg
112. Panossian A, Wikman G, Sarris J. Rosenroot (*Rhodiola rosea*): Traditional use, chemical composition, pharmacology and clinical efficacy. *Phytomedicine*. 1 juin 2010;17(7):481-93.
113. Dragland S. Rosenrot botanikk, innholdsstoff, dyrkning og bruk. *Planteforsk*. 2001;9.

114. Chen QG, Zeng YS, Qu ZQ, Tang JY, Qin YJ, Chung P, et al. The effects of *Rhodiola rosea* extract on 5-HT level, cell proliferation and quantity of neurons at cerebral hippocampus of depressive rats. *Phytomedicine*. 1 sept 2009;16(9):830-8.
115. Chatterjee A, Sen B, Das S, Chatterjee TK, Roy B, Nagar B. Anti-inflammatory and Analgesic Activity of Methanolic Extract of Medicinal Plant *Rhodiola rosea* L. Rhizomes. In 2015.
116. IuB L, ZhV T, An T, Lv M, La D. [Plasma beta-endorphin and stress hormones in stress and adaptation]. *Biull Eksp Biol Med*. 1 avr 1987;103(4):422-4.
117. van Diermen D, Marston A, Bravo J, Reist M, Carrupt P-A, Hostettmann K. Monoamine oxidase inhibition by *Rhodiola rosea* L. roots. *Journal of Ethnopharmacology*. 18 mars 2009;122(2):397-401.
118. Darbinyan V, Kteyan A, Panossian A, Gabrielian E, Wikman G, Wagner H. *Rhodiola rosea* in stress induced fatigue — A double blind cross-over study of a standardized extract SHR-5 with a repeated low-dose regimen on the mental performance of healthy physicians during night duty. *Phytomedicine*. 1 oct 2000;7(5):365-71.
119. Spasov AA, Wikman GK, Mandrikov VB, Mironova IA, Neumoin VV. A double-blind, placebo-controlled pilot study of the stimulating and adaptogenic effect of *Rhodiola rosea* SHR-5 extract on the fatigue of students caused by stress during an examination period with a repeated low-dose regimen. *Phytomedicine*. 1 avr 2000;7(2):85-9.
120. Kelly GS. *Rhodiola rosea*: A Possible Plant Adaptogen. 2001;6(3):10.
121. HerbalGram: *Rhodiola rosea*: A Phytomedicinal Overview [Internet]. [cité 15 oct 2020]. Disponible sur: <http://cms.herbalgram.org/herbalgram/issue56/article2333.html?ts=1602771006&signature=5789a660c2043d4db2f6638a13469f09&ts=1602773924&signature=1d9f7c310a72b22f60458d4771a6c188>
122. Thu OK, Spigset O, Nilsen OG, Hellum B. Effect of commercial *Rhodiola rosea* on CYP enzyme activity in humans. *Eur J Clin Pharmacol*. 1 mars 2016;72(3):295-300.
123. Thu OKF, Spigset O, Hellum B. Noncompetitive inhibition of human CYP2C9 in vitro by a commercial *Rhodiola rosea* product. *Pharmacology Research & Perspectives*. 1 août 2017;5(4):e00324.
124. Thu OK, Spigset O, Nilsen OG, Hellum B. Effect of commercial *Rhodiola rosea* on CYP enzyme activity in humans. *Eur J Clin Pharmacol*. mars 2016;72(3):295-300.
125. Spanakis M, Vizirianakis IS, Batzias G, Niopas I. Pharmacokinetic Interaction between Losartan and *Rhodiola rosea* in Rabbits. *PHA*. 2013;91(1-2):112-6.
126. Hellum BH, Tosse A, Hoybakk K, Thomsen M, Rohloff J, Nilsen OG. Potent in vitro Inhibition of CYP3A4 and P-Glycoprotein by *Rhodiola rosea*. *Planta Med*. mars 2010;76(4):331-8.
127. GRIFFONIA Graine [Internet]. [cité 5 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.lpev.fr/actif-griffonia.html>

128. Faguet A. English: drawing of *Griffonia simplicifolia* (1) and *Griffonia physocarpa* (2-5) [Internet]. 1866 [cité 5 nov 2020]. Disponible sur: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Griffonia_simplicifolia_Faguet_1866.jpg
129. Fellows LE, Bell EA. 5-hydroxy-l-tryptophan, 5-hydroxytryptamine and l-tryptophan-5-hydroxylase in *griffonia simplicifolia*. *Phytochemistry*. 1 nov 1970;9(11):2389-96.
130. Angst J, Woggon B, Schoepf J. The treatment of depression with L-5-Hydroxytryptophan versus imipramine. *Arch Psychiat Nervenkr*. 1 juin 1977;224(2):175-86.
131. van Praag HM, Korf J, Dols LCW, Schut T. A pilot study of the predictive value of the probenecid test in application of 5-hydroxytryptophan as antidepressant. *Psychopharmacologia*. 1 mars 1972;25(1):14-21.
132. van Praag HM. Central monoamine metabolism in depressions. I. Serotonin and related compounds. *Comprehensive Psychiatry*. 1 janv 1980;21(1):30-43.
133. Nakajima T, Kudo Y, Kaneko Z. Clinical Evaluation of 5-Hydroxy-L-Tryptophan as an Antidepressant Drug. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 1978;32(2):223-30.
134. Fibromyalgia and Migraine, Two Faces of the Same Mechanism | SpringerLink [Internet]. [cité 3 nov 2020]. Disponible sur: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4613-0381-7_58
135. Burdin K. Plantes médicinales et chronobiologie. *Actualités Pharmaceutiques*. 1 janv 2020;59(597, Supplement):16-8.
136. intracto. Le syndrome sérotoninergique [Internet]. Centre Antipoisons Belge. [cité 6 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.centreantipoisons.be/professionnels-de-la-sant/articles-pour-professionnels-de-la-sant/le-syndrome-s-rotoninergique>
137. Coleman M. Infantile spasms associated with 5-hydroxytryptophan administration in patients with Down's syndrome. *Neurology*. sept 1971;21(9):911-9.
138. Allais D. Le millepertuis. *Actualités Pharmaceutiques*. 1 févr 2008;47(471):45-7.
139. File:Hypericum perforatum01.jpg - Wikimedia Commons [Internet]. [cité 19 févr 2021]. Disponible sur: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Hypericum_perforatum01.jpg
140. Hamneress P, Basch E, Ulbricht C, Barrette E-P, Foppa I, Basch S, et al. St. John's Wort: A Systematic Review of Adverse Effects and Drug Interactions for the Consultation Psychiatrist. *Psychosomatics*. 1 juill 2003;44(4):271-82.
141. Butterweck V. Mechanism of Action of St John's Wort in Depression. *CNS Drugs*. 1 juill 2003;17(8):539-62.
142. Can ÖD, Öztürk Y, Öztürk N, Sagratini G, Ricciutelli M, Vittori S, et al. Effects of treatment with St. John's Wort on blood glucose levels and pain perceptions of streptozotocin-diabetic rats. *Fitoterapia*. 1 juin 2011;82(4):576-84.

143. Galeotti N, Ghelardini C. St. John's wort relieves pain in an animal model of migraine. *European Journal of Pain*. 2013;17(3):369-81.
144. Galeotti N, Vivoli E, Bilia AR, Vincieri FF, Ghelardini C. St. John's Wort reduces neuropathic pain through a hypericin-mediated inhibition of the protein kinase C γ and ϵ activity. *Biochemical Pharmacology*. 1 mai 2010;79(9):1327-36.
145. Kumar V, Mdzinarishvili A, Kiewert C, Abbruscato T, Bickel U, van der Schyf CJ, et al. NMDA Receptor-Antagonistic Properties of Hyperforin, a Constituent of St. John's Wort. *Journal of Pharmacological Sciences*. 1 janv 2006;102(1):47-54.
146. Sanna MD, Ghelardini C, Galeotti N. St. John's Wort Potentiates anti-Nociceptive Effects of Morphine in Mice Models of Neuropathic Pain. *Pain Medicine*. 1 juill 2017;18(7):1334-43.
147. Whiskey E, Werneke U, Taylor D. A systematic review and meta-analysis of *Hypericum perforatum* in depression: a comprehensive clinical review. *International Clinical Psychopharmacology*. sept 2001;16(5):239-52.
148. Linde K, Ramirez G, Mulrow CD, Pauls A, Weidenhammer W, Melchart D. St John's wort for depression—an overview and meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ*. 3 août 1996;313(7052):253-8.
149. Szegedi A, Kohnen R, Dienel A, Kieser M. 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*. 3 mars 2005;330(7490):503.
150. Efficacy of St. John's Wort Extract WS 5570 in Major Depression: A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial | *American Journal of Psychiatry* [Internet]. [cité 18 févr 2021]. Disponible sur: <https://ajp.psychiatryonline.org/doi/full/10.1176/appi.ajp.159.8.1361>
151. depression_adulte_fiche_de_synthese_pec.pdf [Internet]. [cité 25 févr 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-10/depression_adulte_fiche_de_synthese_pec.pdf
152. Assiri K, Alyami Y, Uyanik JM, Romero-Reyes M. *Hypericum perforatum* (St. John's Wort) as a possible therapeutic alternative for the management of trigeminal neuralgia (TN) – A case report. *Complementary Therapies in Medicine*. 1 févr 2017;30:36-9.
153. Raak C, Büssing A, Gassmann G, Boehm K, Ostermann T. A systematic review and meta-analysis on the use of *Hypericum perforatum* (St. John's Wort) for pain conditions in dental practice. *Homeopathy*. 1 oct 2012;101(4):204-10.
154. Galeotti N. *Hypericum perforatum* (St John's wort) beyond depression: A therapeutic perspective for pain conditions. *Journal of Ethnopharmacology*. 22 mars 2017;200:136-46.
155. Sindrup SH, Madsen C, Bach FW, Gram LF, Jensen TS. St. John's wort has no effect on pain in polyneuropathy. *Pain*. 1 avr 2001;91(3):361-5.
156. Résumé des caractéristiques du produit - MILLEPERTUIS PILEJE, comprimé enrobé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 26 févr 2021]. Disponible

- sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68773676&typedoc=R>
157. Résumé des caractéristiques du produit - ARKOGELULES MILLEPERTUIS, gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 26 févr 2021]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60448702&typedoc=R>
 158. Résumé des caractéristiques du produit - ELUSANES MILLEPERTUIS, gélule - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 26 févr 2021]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65750195&typedoc=R>
 159. [cité 25 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.lecrat.fr/articleSearchSaisie.php?recherche=millepertuis>
 160. Goetz P. Responsabilité et mesure, un rôle essentiel dans la prescription : le millepertuis en exemple. *Phytothérapie*. juin 2015;13(3):151-151.
 161. VIDAL, L'intelligence médicale au service du soin [Internet]. VIDAL. [cité 28 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/>
 162. Thériaque [Internet]. [cité 28 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.theriaque.org/apps/contenu/accueil.php>
 163. Whitten DL, Myers SP, Hawrelak JA, Wohlmuth H. The effect of St John's wort extracts on CYP3A: a systematic review of prospective clinical trials. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2006;62(5):512-26.
 164. Thesaurus des interactions médicamenteuses. 2019;249.
 165. Accueil | Manger Bouger [Internet]. [cité 3 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.mangerbouger.fr/>

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e)*Mathilde BONNET*.....

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : **21302233**

N° Thèse : ...**21**.....

Nom et Prénom : **BONNET Mathilde**

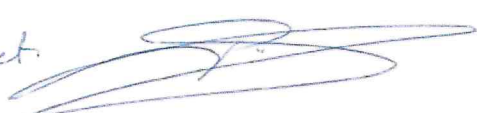
Sujet :

Gestion de la douleur chronique non cancéreuse et conseil officinal : micro-nutrition et
phytothérapie pour moduler les voies sérotoninergiques impliquées

Tours, le :


Le(s) Directeur(s) de Thèse :

K. MAHÉO 

S. Libet 

Vu et Transmis :

Le Doyen


Faculté de Pharmacie
Le Responsable Administratif

P. L'HUILLIER

NOM, PRÉNOM de l'étudiant : BONNET Mathilde

N° 21

TITRE DE LA THÈSE

Gestion de la douleur chronique non cancéreuse et conseil officinal : micro-nutrition et phytothérapie pour moduler les voies sérotoninergiques impliquées

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

La prise en charge des douleurs chroniques est un enjeu majeur de santé publique. Aujourd'hui, douze millions de français souffrent de douleurs chroniques et pour 70% d'entre eux le traitement proposé n'est pas approprié ou insuffisant. Les médicaments allopathiques fréquemment prescrits en France ne soulagent pas en totalité et exposent les patients à des effets indésirables, altérant leur qualité de vie.

Le Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur permet une prise en charge globale de la douleur chronique tant sur la part sensori-discriminative que sur les autres composantes psycho-émotionnelle et cognitivo-comportementale. En effet, l'anxiété et les états dépressifs sont fréquemment observés dans un contexte de douleur chronique. L'objectif de cette thèse est de proposer des solutions en micro-nutrition et phytothérapie pour accompagner les patients douloureux chroniques à l'officine.

Le travail est porté sur l'amélioration des voies sérotoninergiques, la sérotonine étant un neurotransmetteur impliqué dans la régulation du système nociceptif et dans la gestion des émotions et de l'humeur. Cette analyse bibliographique a permis de mettre en lumière des traitements complémentaires tels que l'apport de vitamines B, de magnésium, de Rhodiole, de Griffonia ou de Millepertuis.

MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY : Douleur chronique, sérotonine, micro-nutrition, phytothérapie, vitamines B, magnésium, Rhodiole, Griffonia, Millepertuis.

JURY

PRÉSIDENT : **Madame Karine MAHEO**, professeur des universités à la Faculté de Pharmacie de Tours
MEMBRES :

- **Madame Sophie VIBET**, Praticien Hospitalier au CHRU de Tours
- **Monsieur Pierre BREDELOUX**, docteur en pharmacie et maître de conférences à la Faculté de Pharmacie de Tours
- **Madame Elodie NOWBAHARI**, docteur en pharmacie, Montlouis-sur-Loire

DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : vendredi 23 avril 2021 à TOURS