

Le sommeil si fréquemment perturbé ! Nous sommes tous concernés.

Chers Amis de la Santé,

Cette lettre sur le sommeil est très attendue. En effet le grand public est passionné par ce sujet qui perturbe tant de nuits de nos contemporains.

Les rythmes de la vie moderne, les nuits blanches, les avenues de nos villes éclairées comme en plein jour, nous ont fait oublier l'importance du repos nocturne. Notre corps est ainsi construit. Il nous le rappelle lorsque nous l'oublions, des insomnies aux hypersomnies, qui s'associent et sont à l'origine de tant de maladies qui affectent des personnes de plus en plus jeunes.

Voilà la lettre qui vous donne toutes les informations sur ces points essentiels découverts à la jonction de XXème et XXIème siècles. Le Pr Jean-Bernard Fourtillan a découvert l'hormone du sommeil, et, à partir de là, la régulation des états très différents du jour et de la nuit. Il a accepté de répondre à mes questions.

Vous comprendrez ainsi quelle est la glande à l'origine des états de veille et de sommeil, où elle est située, quelles hormones elle fabrique ; mais aussi comment elle agit, et quel est le marqueur plasmatique qui, dosé dans une petite prise de sang, donnera l'indication d'une substitution hormonale par patch qui permet l'absorption transdermique des hormones déficitaires.

N'hésitez pas à diffuser cette lettre destinée au grand public, désormais capable de comprendre, autant qu'aux savants et experts de la médecine.

Des lettres et des interviews passionnants pour comprendre la régulation du système veille-sommeil

Passionné par ce que j'appelle l'anthropo-logique et par le désir de transmettre le plus largement mes connaissances scientifiques, je vous ai adressé **une succession de lettres où s'expriment de manière humoristique les glandes hormonales** : la thyroïde, les surrénales, les testicules, les ovaires, l'hypophyse puis l'épiphyse ou glande pinéale.

Elles vous ont préparé à mieux comprendre **la découverte** de mon collègue et ami le Pr Jean-Bernard Fourtillan, de la formidable régulation veille-sommeil qui agit naturellement sur tous nos organes, différemment jour et nuit.

C'est la glande pinéale qui régule notre organisme, en fabriquant simultanément les 3 hormones à partir de la Sérotonine : la Mélatonine (MLT), le 6-Méthoxy-Harmalan (6-MH) et la Valéonine (VLT).

Les interviews fictifs de James Parkison et d'Aloïs Alzheimer, puis ceux où ils interrogent Jean Bernard Fourtillan, sont d'une extrême importance. Elles vous donnent toutes les informations dont vous avez besoin pour comprendre cette découverte providentielle de l'hormone du sommeil et de celle de l'éveil.

La découverte est diffusée simultanément au grand public et aux savants, au profit d'une fondation spirituelle.

Des circonstances professionnelles, dans nos champs de recherche respectifs, nous ont réuni, il y a plus de quarante ans, Jean-Bernard Fourtillan et moi-même. Providentiellement, nous nous sommes retrouvés récemment, afin que de manière complémentaire nous mettions nos compétences mutuelles au service du plus grand nombre.

L'annonce officielle de la découverte a été faite par Jean-Bernard Fourtillan à l'Académie nationale de Pharmacie le 2 décembre 2015.

Nous avons décidé, étant donné l'importance et la fréquence des maladies auxquelles un très grand nombre de personnes sont confrontées, d'informer simultanément le grand public et les professionnels de la santé, tout autant que les chimistes et les experts de la fabrication des médicaments.

Par ses applications thérapeutiques et les nouveaux médicaments auxquels elle conduit, cette découverte a des incidences financières énormes – coûts et revenus – que connaissent bien les Laboratoires pharmaceutiques. Ils sont tous à la recherche de nouvelles molécules actives, en particulier pour les maladies neurodégénératives du type Alzheimer, pour lesquelles il n'existait jusqu'à présent aucun médicament efficace.

Conscients de toutes ces implications, Jean Bernard Fourtillan et son épouse ont cédé, par donation, à la fondation qu'ils ont créée, le **Fonds Soeur Josefa Menéndez**, la propriété des brevets qui assurent la protection intellectuelle de ces nouveaux médicaments (patchs transdermiques à 2 réservoirs, contenant la VLT et le 6-MH). Ensemble, Jean-Bernard Fourtillan, Président, et moi-même, en tant que vice-président, nous assurons le fonctionnement de cette **fondation** destinée à la recherche et aux soins des patients atteints de maladies neurologiques.

Ce fonds reçoit des dons et percevra les redevances sur les ventes des médicaments issus de la découverte, dont il détient la propriété intellectuelle. Tout sera reversé pour soutenir la recherche médicale et scientifique, dans le but d'améliorer les traitements des affections neurologiques, ainsi que de toutes les autres affections consécutives à des dysfonctionnements du système Veille-Sommeil. Il soutiendra également des projets philanthropiques concernant les malades victimes des affections neurologiques.

La fabrication des patchs contenant les hormones de la régulation veille-sommeil est en cours. C'est au cours du 3ème trimestre 2017, que nous les mettrons à la disposition des patients concernés. Nous voulons rester libres de tous les lobbies industriels, ce qui exige que la fondation avance les sommes nécessaires à la mise au point du procédé de fabrication des patchs. Nous comptons donc sur votre aide, sous forme de dons, petits ou grands, faits au Fonds Soeur Josefa, pour financer cette fabrication, de façon indépendante, jusqu'à ce que des licences d'exploitation soient concédées, par le Fonds Soeur Josefa, à des Laboratoires pharmaceutiques qui assureront leur commercialisation.

Nos prochaines interviews porteront sur les dépressions, les psychoses, et d'autres applications thérapeutiques de la découverte, y compris les Troubles du déficit de l'attention/hyperactivité (TDAH), que

l'on pourra traiter avec les patchs des hormones de la veille et du sommeil

Avant de lire la lettre, je vous conseille de regarder attentivement la vidéo : « [Les troubles du sommeil et leur traitement](#) », Pr J.B. Fourtillan et Pr H. Joyeux (You Tube : durée 16 min 25).

Notre sommeil est-il vraiment réparateur des dures journées que nous vivons tous ? Qui n'a pas, ou n'a pas eu, des soucis avec son sommeil ! Les médicaments « somnifères » actuels, quels types de sommeil nous procurent-ils ?

C'est à mon tour d'interviewer celui qui a découvert l'hormone du sommeil, mon collègue et grand ami le Professeur Jean-Bernard Fourtillan. Entrons tout de suite dans le vif du sujet qui nous intéresse tous, jeunes ou plus âgés.

Question 1 : Que penses-tu de la Mélatonine ? Est-il vrai qu'elle est l'hormone du sommeil ?

NON ! La Mélatonine n'est pas l'hormone du sommeil.

La Mélatonine est sécrétée par la glande pinéale ou épiphyse durant la nuit, donc quand nous dormons. Les travaux de Tzischinsky, chez des sujets insomniaques, jeunes et âgés, publiés dès 1994 (1), ont montré que la quantité de mélatonine excrétée dans les urines, sous forme de métabolites dits "sulfoconjugués", diminue proportionnellement au degré de l'insomnie. Ce qui indique clairement que **la sécrétion de Mélatonine est nécessaire à notre sommeil**. Tout portait donc à croire que la Mélatonine est l'hormone du sommeil.

Dans les études de sommeil, que nous avons réalisées chez différentes espèces animales, la Mélatonine se comporte comme un placebo. Mais, si elle n'a aucun effet hypnotique, sa sécrétion reste cependant nécessaire à notre sommeil.

La Mélatonine n'est donc pas l'hormone du sommeil ; c'est l'hormone neuro-protectrice. Pendant sa sécrétion nocturne, grâce à ses puissantes propriétés réductrices, elle élimine les radicaux libres oxygénés, qui détruisent toutes les cellules de l'organisme, en particulier les neurones. Les tissus nerveux sont ainsi débarrassés (« nettoyés ») des radicaux libres oxygénés, par la Mélatonine, quand nous dormons. Sinon, en l'absence de Mélatonine, nous perdons des neurones.

Ceci est bien expliqué dans la vidéo : « [Le système Veille-Sommeil dans la Création](#) », Pr J.B. Fourtillan (You Tube, durée : 14min 35 s + 2 min 13)

Pour revenir aux travaux de Tzischinsky, ils confirment ce que nous apprend la découverte des hormones du système Veille-Sommeil, à savoir que **la quantité de Mélatonine sécrétée par la glande pinéale, est un marqueur quantitatif de la sécrétion de la Valéonine, l'hormone véritablement responsable du sommeil**. En effet, celle-ci est produite, à partir de la sérotonine, au cours d'un processus biochimique commun d'acétylations enzymatiques (« cascade biochimique ») qui conduit successivement à la Mélatonine, au 6-Méthoxy-Harmalan, puis à la Valéonine.

Question 2 : Comment as-tu découvert la véritable hormone du sommeil, la Valentonine ?

Au début des années 90, tout le monde s'intéressait à la Mélatonine ; mais personne ne savait la doser correctement, avec la sensibilité nécessaire. Cette hormone est naturellement fabriquée par la glande pinéale, et libérée dans la circulation sanguine à très petites doses. En effet, les taux plasmatiques sont très faibles (2), de l'ordre de quelques picogrammes (3), ou quelques dizaines de picogrammes, par millilitre de plasma sanguin.

C'est la raison pour laquelle, nous avons développé, dans le laboratoire de bio-analyse de mon Centre de Recherche Biomédicale CEMAF, une méthode de dosage de la Mélatonine, – les spécialistes peuvent comprendre – par couplage de la chromatographie en phase gazeuse avec la spectrométrie de masse, que nous avons publiée en 1994 (4).

C'est grâce à cette méthode de dosage, extrêmement sensible, que j'ai découvert l'existence de la Valentonine, l'hormone du sommeil ; et par la suite, par déduction logique, la régulation de la veille et du sommeil.

Comme je l'ai expliqué dans ta **lettre numéro 142**, que tout le monde peut lire sur **ton site**, lors de mon interview virtuel par James Parkinson et Aloïs Alzheimer, j'ai compris la régulation du système veille/sommeil, un beau jour du mois d'avril 1994.

En effet, j'ai eu l'intuition que dans la glande pinéale, pendant la nuit, la réaction d'acétylation enzymatique de la **sérotonine**, qui conduit à la formation de la **mélatonine**, se poursuivait pour donner naissance à une **bêta-carboline N-acétylée**. Il s'agit d'une molécule de la famille biochimique des bêta-carbolines, comme je l'ai expliqué dans les lettres précédentes.

J'ai eu ainsi la certitude que cette molécule, dont je venais d'imaginer la structure chimique, était l'hormone du sommeil. Je l'ai dénommée « **Valentonine** ».

Dans les jours qui ont suivi, après avoir rapidement synthétisé la Valentonine, j'ai pu mettre en évidence ses propriétés hypnotiques chez le chien, animal à sommeil nocturne comme l'homme. **Elle donne un sommeil physiologique vraiment réparateur, donc un sommeil naturel**, contrairement aux médicaments somnifères disponibles sur le marché, tels que les benzodiazépines et apparentés, qui procurent un sommeil anesthésique non réparateur, avec de très nombreux effets indésirables. Ils sont inscrits sur des notices écrites en si petits caractères que personne ne les lit, même les médecins !

J'ai mis en évidence la présence de la Valentonine dans la glande pinéale, pendant notre sommeil, chez différents animaux à sommeil nocturne (poulets, chiens ...).

Les circonstances de ma découverte de la Valentonine sont relatées à la page 38, Pesp 4 de mon livre : « **La glande pinéale et le système Veille-Sommeil. Applications thérapeutiques** » (en vente chez Amazon).

En définitive, **il fallait d'abord imaginer la biosynthèse de la Valentonine, la véritable hormone du sommeil, pour la découvrir**, car elle est présente à des taux indétectables dans le plasma sanguin. En

effet, ses taux circulants sont encore plus faibles que ceux de la Mélatonine, et ne peuvent être mesurés.

Question 3 : Pourquoi as-tu attendu plus de 20 années pour annoncer une découverte aussi importante à la communauté scientifique ?

Dès 1994, j'ai donc réalisé qu'il s'agissait d'une découverte très importante, car cette hormone naturelle, facile à synthétiser, était le premier composé hypnotique capable de produire du sommeil physiologique. Il est caractérisé – c'est vérifiable par électro-encéphalogramme – par l'abondance du sommeil profond, vraiment réparateur pour tout l'organisme, et du sommeil paradoxal, indispensable à la mémoire. C'est exactement ce qui manque chez les personnes assommées par les hypnotiques actuels.

Les propriétés pharmacologiques de la Valentonine permettaient de la considérer comme un candidat idéal pour un médicament hypnotique, en comparaison avec les somnifères disponibles, benzodiazépines et composés apparentés (Zolpidem, Zopiclone) qui donnent du sommeil anesthésique non réparateur pour l'organisme, avec des effets amnésiants (pertes de mémoire des événements récents) et de nombreux effets indésirables délétères.

J'ai donc décidé de déposer, dès 1994, 17 brevets d'invention pour assurer la protection intellectuelle de cette découverte (voir références 5-1 à 5-17, liste complète des 17 brevets d'invention déposés pour la Valentonine et 569 nouveaux valentoninergiques, dérivés succédanés de synthèse). Cela m'a pris beaucoup de temps et d'énergie !

Question 4 : Quelle est la portée scientifique de la découverte de la Valentonine ? Que nous apprend-t-elle ?

Jusqu'à la découverte de la Valentonine, en 1994 – et c'est encore le cas aujourd'hui pour les chercheurs qui n'ont pas encore pris connaissance de ma découverte – **on ignorait totalement comment fonctionne notre organisme, alternativement, par tranche de 24 heures, en mode sommeil et en mode veille**. Bref, on ne savait rien sur ce sujet !!

L'identification de la Valentonine a été la clé de la découverte du système Veille-Sommeil, et des nombreuses applications thérapeutiques qui vont très rapidement en résulter.

Question 5 : Peux-tu nous expliquer comment tu es passé de la découverte de la Valentonine à celle du système Veille-Sommeil ?

En 2006, 12 ans après l'identification de la Valentonine, j'ai découvert l'existence du système Veille-Sommeil, et son mécanisme de régulation des vies psychique et végétative de l'organisme (vidéo YouTube : « **Le système Veille-Sommeil dans la Création** »).

C'est en me penchant sur le mécanisme de la biosynthèse de la Valentonine, dans la glande pinéale, que j'ai découvert **l'hormone de la veille : le 6-Méthoxy-Harmalan (6-MH)**. Avec des collègues chimistes, nous avons pu recenser 4 voies possibles qui ont en commun une étape de formation d'un composé, **le 6-**

Méthoxy-Harmalan (6-MH), dont la formule chimique est identique à celle de la Valentonine (VLT), avec un groupe acétyle en moins sur l'atome d'azote du squelette bêta-carboline. Les spécialistes comprennent bien ces aspects biochimiques que je dois leur détailler.

Ce composé, le 6-MH, formé par acétylation de la Mélatonine, dans la cascade biochimique qui conduit, en 3 étapes d'acétylations successives, de la sérotonine à la Valentonine, n'est autre que l'hormone de la veille.

Une recherche bibliographique dans la littérature scientifique, plus précisément dans la revue Science, m'apprit que ce composé avait déjà été mis en évidence dans la glande pinéale de bœufs, abattus pendant la nuit, par Mc ISAAC, en 1961(6), aux USA. Après avoir formellement identifié le 6-MH, Mc ISAAC effectua l'étude de ses propriétés pharmacodynamiques. Les résultats sont surprenants quand on compare les profils pharmacologiques des 2 hormones de la veille et du sommeil.

Avec le 6-MH on assiste à une inversion des propriétés pharmacodynamiques de la Valentonine , qui coïncide avec la disparition du groupe acétyle sur l'atome d'azote (N) de l'hormone du sommeil.

Nous sommes en plein dans la Chimie Thérapeutique, ma passionnante spécialité !

À l'inverse de la Valentonine, **le 6-Méthoxy-Harmalan :**

- **exerce une activité psychostimulante très élevée**, de même niveau d'intensité que le LSD expliqué dans les interviews précédentes. Ce qui lui permet de maintenir l'organisme en état de veille pendant la période d'activité ;
- **élève la pression artérielle et augmente la fréquence cardiaque ;**
- **et provoque** aussi la contraction musculaire.

On peut qualifier le 6-Méthoxy-Harmalan, l'hormone de la veille, d'hormone du jour et de la cognition.

Question 6 : Qu'est-ce que le système Veille-Sommeil ? Comment fonctionne-t-il ?

Il est donc constitué de 3 hormones, la Mélatonine (MLT), le 6-Méthoxy-Harmalan (6-MH), et la Valentonine (VLT). Elles sont sécrétées simultanément par la glande pinéale, pendant 8 heures, quand nous dormons. **Leurs biosynthèses, dans la glande pinéale, s'effectuent par 3 réactions chimiques, nommées "acétylations" enzymatiques, successives à partir de la sérotonine, au sein d'une même cascade biochimique.**

Le rôle essentiel de la MLT est de protéger, grâce à ses propriétés réductrices, les neurones des attaques oxydatives destructrices des radicaux libres oxygénés, emmagasinés pendant toute une journée de travail.. À la fin de la sécrétion, le matin au lever, les tissus nerveux du cerveau sont ainsi épurés, et on repart pour une belle journée.

La régulation du sommeil et de la veille est décrite dans le livre et la brochure : « **La glande pinéale et le système Veille-Sommeil. Applications thérapeutiques** », que j'ai publiés (en vente chez Amazon). Dans la **Lettre n° 142**, publiée au mois de novembre, j'ai expliqué comment agissaient les 2 hormones pinéales,

la VLT et le 6-MH.

Elles modulent les réponses de récepteurs spécifiques des neurotransmetteurs, localisés sur les synapses, articulations entre les neurones, et de récepteurs hormonaux situés sur toutes les glandes endocrines : hypophyse, surrénales, ovaires, testicules, thyroïde qui sont au repos la nuit et au travail le jour. Elles amplifient ou réduisent, selon que l'organisme est en mode veille ou en mode sommeil, les réponses de ces récepteurs, partout dans l'organisme.

Il est surprenant et extraordinaire de constater que ces deux petites molécules, le 6-MH et la VLT, sont capables, à elles seules, de contrôler totalement le fonctionnement de l'organisme, en le mettant, alternativement pendant 24 heures, en mode veille et en mode sommeil. C'est ce que ne font pas, et ne peuvent pas faire les somnifères.

N'hésitez pas à relire ces lettres sur **le site** si vous voulez bien comprendre tout cela.

Question 7 : Comment expliquer que ces 2 hormones, dont les activités, notamment sur la vigilance, sont opposées, soient capables de nous endormir pendant la nuit, et de nous tenir éveillés, pendant la journée, alors qu'elles sont sécrétées simultanément quand nous dormons ?

L'explication réside dans leurs propriétés pharmacocinétiques, qui sont différentes. D'une part, l'élimination de la VLT est beaucoup plus rapide que celle du 6-MH, et, d'autre part, la quantité de VLT, sécrétée par la glande pinéale pendant la nuit, est environ 4 fois supérieure à celle du 6-MH.

En conséquence, pendant la période de sécrétion nocturne des deux hormones, l'organisme est en mode sommeil, car les concentrations de VLT dans l'organisme sont supérieures à celles du 6-MH. À l'inverse de ce qui se passe dans la journée, dès la fin des sécrétions hormonales, en raison de l'élimination rapide de la VLT.

Une merveille d'activité biochimique !

Il faut souligner que les quantités des 2 hormones, sécrétées par la glande pinéale, sont très faibles (quelques dizaines de microgrammes sont sécrétés pendant environ 8 heures), mais très efficaces.

Question 8 : La Valentonine, qui nous fait bien dormir, dans les conditions physiologiques, est la candidate idéale pour élaborer un médicament hypnotique le plus naturel qui soit. C'est finalement cette hormone naturelle que tu as retenue pour traiter les troubles du sommeil. Mais pourquoi as-tu synthétisé, entre 1994 et 2007, 569 molécules succédanées de la VLT, que tu nommes les « Valentoninergiques », et que tu as décrites et protégées dans les 16 brevets.

La Valentonine ne peut être administrée par voie orale, car elle est totalement détruite en milieu acide, dans l'estomac. Ce qui, en 1994, à un stade précoce de la découverte, représentait pour moi un inconvénient majeur, étant donné qu'il était inenvisageable de l'administrer, à longueur d'année, par voie intraveineuse,

pour faire dormir les gens.

Il est possible de rendre, la molécule de VLT, stable en milieu acide, en la modifiant chimiquement, et ainsi de synthétiser des succédanés administrables par voie orale.

Les propriétés pharmacologiques (activités pharmacodynamiques et pharmacocinétiques) et les modes d'action de ces trois hormones, sont en étroites corrélations avec leurs structures chimiques. Les relations structure-activité de la VLT et du 6-MH sont décrites dans la vidéo You Tube, intitulée : « **Le système Veille-Sommeil dans la Création** ». Prenez le temps de la regarder et de l'écouter.

L'identification précise des éléments de structure chimique responsables de l'activité hypnotique de la VLT (support pharmacophore), m'a permis de synthétiser 569 nouvelles molécules hypnotiques succédanées de la VLT, toutes stables en milieu acide, donc administrables par voie orale.

Question 9 : Pourquoi, étant donné que tu as pu synthétiser 569 molécules hypnotiques administrables par voie orale, qui toutes, sans exception, donnent du sommeil physiologique réparateur pour l'organisme, as-tu finalement retenu la Valentonine que tu as choisi d'administrer par voie transdermique, sous forme de patch, en association avec le 6-MH ?

Finalement, je n'ai pas eu d'autre choix que de retenir la VLT, l'hormone naturelle, dans le traitement des troubles du sommeil et de toutes les autres affections neurologiques dues à un déficit des sécrétions hormonales de la glande pinéale, que nous avons identifiées à ce jour : les dépressions nerveuses, les maladies neurodégénératives de Parkinson et d'Alzheimer, au cours desquelles les malades ont, évidemment toujours des troubles du sommeil.

En voici les raisons :

1- Compte tenu de leurs biosynthèses en cascade, les 3 hormones pinéales sont sécrétées, par la glande pinéale, toujours dans les mêmes proportions. Ce qui signifie que toute variation quantitative, en déficit ou en excès, de la fonction hormonale dite endocrine de la glande pinéale, se répercutera de la même façon sur les 3 hormones.

Dans ces conditions un déficit de sécrétion de la VLT, l'hormone du sommeil, par la glande pinéale, pendant le repos nocturne, responsable d'un manque de sommeil, est obligatoirement accompagné d'un déficit de sécrétion du 6-MH, l'hormone de la veille.

Ainsi les personnes qui ont des problèmes de sommeil, pendant la nuit, ont des problèmes de vigilance, et donc de tonus dans la journée. Ils sont fatigués pendant la période d'activité et finissent par déprimer, à être anxieux. Tous ceux qui ont des problèmes de sommeil le reconnaissent.

2- L'une, l'hormone du sommeil, ne va pas sans l'autre, celle de la veille. Le 6-MH et la VLT sont les hormones du jour et de la nuit, qui contrôlent, par leurs actions opposées durant les phases de repos et d'activité, le fonctionnement des nombreux organes de nos vies psychique (pensées et rêves..) et

végétative (fonctionnements respiratoire, cardiaque, intestinal..) .

Pour rétablir un fonctionnement harmonieux de l'organisme, en cas de déficience des sécrétions hormonales de la glande pinéale, il faut mettre en œuvre un traitement substitutif pour compenser cette insuffisance, en administrant simultanément les 2 hormones, et en reproduisant, à l'identique, les modalités de leurs sécrétions physiologiques.

Il faut donc les administrer pendant la période de sécrétion pinéale, soit pendant 8 heures environ ; et leur délivrance dans la circulation sanguine doit s'effectuer à vitesse constante.

Les 2 voies d'administration possibles sont :

- soit une administration par perfusion intraveineuse, et pendant 8 heures, d'un soluté contenant les 2 hormones, pendant la nuit. C'est évidemment inenvisageable, pour un usage quotidien.
- soit une **administration transdermique, en utilisant des patchs à 2 réservoirs, contenant séparément les 2 hormones, appliqués le soir au coucher, et enlevés le matin au réveil.** C'est naturellement cette solution que nous avons retenue, et que nous allons appliquer largement pour tant de personnes qui en ont besoin.

3- La voie orale ne peut convenir, car elle est incapable de reproduire les courbes de sécrétion physiologiques. D'autre part, **seules les caractéristiques pharmacocinétiques de la VLT (en particulier sa vitesse d'élimination) permettent de l'associer au 6-MH, afin que les horaires de prévalence du 6-MH (moment où les concentrations du 6-MH dans l'organisme deviennent supérieures à celles de la VLT) soient respectés, dès que le patch sera enlevé le matin au réveil.**

Ce sont les raisons pour lesquelles il était impossible d'utiliser un des 579 composés valentoninergiques que nous avons synthétisés, dont les structures chimiques diffèrent des hormones naturelles, car leurs propriétés pharmacocinétiques ne permettaient pas de les associer au 6-MH, pour atteindre cet objectif de prévalence.

Le traitement des troubles du sommeil, que nous allons mettre à la disposition des patients au cours de l'été 2017, consistera à appliquer, le soir au coucher, un patch transdermique à 2 réservoirs (en cours de fabrication), qui délivrera, pendant 8 heures environ, 50 microgrammes de 6-Méthoxy-Harmalan et 200 microgrammes de Valentonine. Le patch sera enlevé le matin au réveil.

Question 10 : Pourquoi les somnifères actuellement disponibles, les benzodiazépines et apparentés, sont-ils des médicaments inefficaces et même dangereux ?

Les somnifères disponibles en pharmacie, jusqu'à présent, les benzodiazépines et médicaments apparentés (Zolpidem, Zopiclone), sont des médicaments inefficaces et même dangereux.

|

Ils sont responsables d'un sommeil « anesthésique », non réparateur pour l'organisme, et, en plus de leurs effets amnésiants, ils créent le phénomène de l'amnésie antérograde, qui n'est autre que la perte de mémoire des événements récents.

Autant dire qu'ils aggravent, et peuvent même initier, les processus Alzheimeriens et/ou Parkinsoniens selon la zone cérébrale la plus fragile. On sait qu'utilisés régulièrement, ils augmentent de 50% les risques de développer ces maladies !

De plus, ces somnifères « hypnotiques » portent mal leur nom, car ce qui domine, chez les patients, ce sont les effets indésirables, au premier rang desquels figurent de l'insomnie et de l'anxiété importantes, effets dits paradoxaux car ils s'opposent aux effets pour lesquels on les emploie. Ceci vient du fait qu'ils détruisent le sommeil physiologique.

C'est la découverte du système Veille-Sommeil qui permet d'expliquer ces **effets paradoxaux, anti-sommeil, des benzodiazépines et apparentés**. Ils possèdent dans leurs structures chimiques le squelette pharmacophore (voir référence 7) du 6-MH (que l'on retrouve d'ailleurs dans la structure chimique du LSD), auquel ils doivent leurs effets psychostimulants et anxiogènes. C'est la raison pour laquelle ils s'opposent au sommeil physiologique, par leur action antagoniste sur les récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2C}, action identique à celle du 6-méthoxy-harmalan, l'hormone de la veille ; ce qui explique la survenue fréquente d'insomnie au premier rang des effets indésirables.

Par le même mécanisme, ils entretiennent et favorisent les dépressions nerveuses.

Comme ils possèdent les autres propriétés pharmacologiques du 6-MH, ils ont une influence sur les sécrétions hormonales des glandes endocrines, telles, entre autres, que la sécrétion de prolactine qu'ils augmentent ; ils sont à l'origine d'hyperprolactinémies (la prolactine est l'hormone de la lactation, comme son nom l'indique), responsables d'écoulements clairs ou légèrement opalescents par le mamelon, nommées « galactorrhées » chez les femmes, et de petites poussées glandulaires derrière le mamelon chez l'homme, que l'on nomme « gynécomastie ». Les transformations vers les cancers du sein chez la femme, et même chez l'homme, sont connues, et de moins en moins rares.

Ces médicaments inefficaces et nocifs pour la santé humaine devront être interdits dans le traitement des troubles du sommeil et des dépressions nerveuses, et réservés exclusivement à l'anesthésiologie.

Question 11 : En temps que médicament hypnotique, quels avantages présenteront les patchs à 2 réservoirs de Valéтонine et 6-Méthoxy-Harmalan par rapport à ces somnifères ?

À l'inverse des benzodiazépines et apparentés, la VLT va vous donner un sommeil physiologique, caractérisé, en électro-encéphalographie, par l'abondance du sommeil profond, réparateur, et du sommeil paradoxal indispensable à la mémoire.

Tout ceci est expliqué dans la vidéo : « **Les troubles du sommeil et leur traitement** », Pr J.B. Fourtillan et Pr H. Joyeux (You Tube : durée 16 min 25)

Comme je viens de l'expliquer, **l'administration de VLT, ne compenserait pas, à elle seule, le déficit contemporain de la sécrétion du 6-MH ; et ne corrigerait pas l'insuffisance de l'hormone de la veille dans l'organisme pendant la journée.**

Le patch à 2 réservoirs, qui contiendront séparément la VLT et le 6-MH, va délivrer les 2 hormones

naturelles à la circulation sanguine, par absorption cutanée, dans des conditions strictement identiques, en vitesse et en quantité, aux sécrétions physiologiques, pendant la période de sécrétion de la glande pinéale déficiente, la nuit.

Il s'agit d'un traitement substitutif par les hormones naturelles, destinées à suppléer la déficience nocturne des sécrétions de la glande pinéale.

Il est administré pendant la période de sécrétion, donc quand nous dormons.

Les doses résorbées pendant 8 heures, 50 microgrammes de 6-méthoxy-harmalan et 200 microgrammes de Valentonine, correspondent aux sécrétions physiologiques.

Ce traitement garantit l'absence d'effet indésirable.

Question 12 : Un autre traitement des troubles du sommeil est-il possible ?

Compte tenu des rôles précis de la Valentonine et du 6-MH dans le fonctionnement de l'organisme, **il est légitime de penser qu'aucun autre traitement des troubles du sommeil ne sera approprié.**

Un très grand merci Jean-Bernard pour ces précisions lumineuses qui s'ajoutent aux explications données à James Parkinson et à Aloïs Alzheimer dans les dernières lettres.

Les très nombreux mails reçus sur ce sujet démontrent l'immense intérêt suscité par la diffusion de cette découverte. Le nombre croissant et même affolant de personnes découvrant les premiers signes des maladies de Parkinson et/ou d'Alzheimer, de celles et ceux qui se plaignent de plus en plus tôt de troubles du sommeil dans notre société déboussolée, nous encouragent à vous faire savoir les incroyables conséquences positives de cette découverte.

N'hésitez pas à diffuser très largement autour de vous. Toutes les maisons de retraite doivent savoir. Les traitements approchent, aidez-nous à les faire connaître avant que nous puissions les mettre à la disposition du plus grand nombre.

Bien à vous tous dans cette semaine qui nous rapproche de la belle fête de Noël, une naissance incroyable dont je vous parlerai prochainement.

Pr Henri Joyeux

Post-scriptum

Sur le site Fonds-sœur-josefa.org auquel mon épouse et moi-même avons confié tous les brevets déposés :

– Livre et Brochure « **La glande pinéale et le système Veille-Sommeil. Applications thérapeutiques** »

– Vidéos You Tube :

« **La glande pinéale et le système veille-sommeil. Applications thérapeutiques** », Pr J.B. Fourtillan (You Tube : durée 37 minutes)

« **Le Pr JB Fourtillan répond aux questions du Pr H Joyeux** », Pr J.B. Fourtillan et Pr H. Joyeux (You Tube : durée 1 heure)

« **Le système Veille-sommeil dans la Création** », Pr J.B. Fourtillan (You Tube, durée : 14min 35 s + 2 min 13)

« **Les causes et le traitement de la maladie d'Alzheimer enfin découverts !** », Pr J.B. Fourtillan et Pr H. Joyeux (You Tube : durée 13 min 30)

« **Les véritables Causes et le Traitement de la maladie de Parkinson** », Pr J.B. Fourtillan et Pr H. Joyeux (You Tube : durée 14 min 25)

« **Les troubles du sommeil et leur traitement** », Pr J.B. Fourtillan et Pr H. Joyeux (You Tube : durée 16 min 25)

– **Les Dons** sont possibles pour aider le Fonds Josefa à financer, de façon indépendante de l'industrie pharmaceutique, la mise au point et la fabrication des patchs jusqu'à l'obtention de l'ATU (Autorisation Temporaire d'Utilisation), prévue au cours de l'été 2017.

Références bibliographiques

(1) Tzischinsky, O. & al. J. Biol. Rhythms, 8, 199-209 (1994).

(2) Fourtillan, J.B., Brisson, A.M., Gobin, P., Fourtillan, M., Ingrand, I., Decourt, J.Ph. & Girault, J. Melatonin secretion occurs at a constant rate in both young and older men and women. Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab., 280, E11-E22 (2001)

(3) 1 picogramme par ml de plasma (pg/ml) est égal à 1 milliardième de milligramme par ml de plasma.

(4) Fourtillan, J.B., Gobin, P., Faye, B. & Girault, J. A highly sensitive assay of melatonin at the femtogram level in human plasma by gas chromatography / negative ion chemical ionization mass spectrometry. Biol. Mass Spectrom., 23, 499-509 (1994).

(5) Liste des 17 brevets d'invention déposés pour la Valentonine et 569 nouveaux valentoneergiques, dérivés succédanés de synthèse :

5-1-NOVEL MELATONIN AGONIST β -CARBOLINE DERIVATIVES AND ANALOGS WITH A NAPHTHALENIC STRUCTURE, METHOD FOR THEIR PREPARATION AND THEIR USE AS DRUGS

N° de la demande internationale PCT/FR95/01179, WO 96/08490 A1

Date de publication internationale : 21.03.96

Date de dépôt prioritaire : 14.09.94

Inventeurs : FOURTILLAN Jean-Bernard, FOURTILLAN Marianne, JACQUESY Jean-Claude, JOUANNETAUD Marie Paule, VIOLEAU Bruno, KARAM Omar

5-2-NOUVEAUX DERIVES DE LA 3,4- DIHYDRO BETA-CARBOLINE AGONISTES DE LA MÉLATONINE, LEUR PROCÉDÉ DE PREPARATION ET LEUR APPLICATION A TITRE DE MÉDICAMENT

N° de publication FR 2 724 384 – A1

N° d'enregistrement national : 94 10964

Date de dépôt : 14.09.94

Inventeurs : FOURTILLAN Jean-Bernard, FOURTILLAN Marianne, JACQUESY Jean-Claude, JOUANNETAUD Marie Paule, et VIOLEAU Bruno

5-3-NOUVEAUX DÉRIVÉS ACYLES DE LA MÉLATONINE ET D'ANALOGUES MELATONINERGIQUES, LEUR PROCÉDÉ DE PRÉPARATION ET LEUR UTILISATION EN TANT QUE MÉDICAMENT.

N° de publication FR 2 737 725 – A1, EP 0 851 855 B1, WO 97/06140, US 6, 004, 991, US 6, 140, 372

N° d'enregistrement national : 95 09611

Date de dépôt : 08.08.95

Inventeurs : FOURTILLAN Jean-Bernard, FOURTILLAN Marianne, JACQUESY Jean-Claude, JOUANNETAUD Marie Paule, VIOLEAU Bruno, KARAM Omar

5-4- DÉRIVÉS DE BETA-CARBOLINE AGONISTES DE LA MÉLATONINE, LEURS PROCÉDÉS DE PRÉPARATION ET LEUR UTILISATION A TITRE DE MÉDICAMENT

N° de publication EP 0 781 281B1, PCT/FR95/01179, WO 99/08490

N° d'enregistrement national : 94 10964

Date de dépôt : 14.09.1995

Inventeurs : FOURTILLAN Jean-Bernard, FOURTILLAN Marianne, JACQUESY Jean-Claude, JOUANNETAUD Marie Paule, VIOLEAU Bruno, KARAM Omar

5-5-HYPNOTIC BETA-CARBOLINE DERIVATIVES, PROCESS FOR THEIR PREPARATION AND THEIR USE AS MEDICINAL PRODUCTS

N° de publication internationale PCT/IB99/00494, WO 99/47521, US 6, 048, 868

Date de dépôt prioritaire : 17.03.98

Inventeurs : FOURTILLAN Jean-Bernard, FOURTILLAN Marianne, JACQUESY Jean-Claude, JOUANNETAUD Marie Paule, VIOLEAU Bruno, KARAM Omar.

5-6-DÉRIVÉS DE BETA-CARBOLINE HYPNOTIQUES, PROCÉDÉ POUR LEUR PRÉPARATION ET LEUR UTILISATION EN TANT QUE PRODUITS MÉDICAUX

N° de publication EP 1 064 284 B1, PCT/IB99/00494, WO 99/47521

N° d'enregistrement national : 94 10964

Date de dépôt : 17.03.1999

Inventeurs : FOURTILLAN Jean-Bernard, FOURTILLAN Marianne, JACQUESY Jean-Claude, JOUANNETAUD Marie Paule, VIOLEAU Bruno, KARAM Omar

5-7-NOUVEAUX DÉRIVÉS DE DIHYDROIMIDAZO [5,1-A]-BETA-CARBOLINE, LEUR PROCÉDÉ DE PRÉPARATION ET LEUR APPLICATION A TITRE DE MÉDICAMENT

N° de publication FR 2 824 829 – A1

N° d'enregistrement national : 01 06444

Date de dépôt : 16.05.01

Inventeurs : FOURTILLAN Jean-Bernard, FOURTILLAN Marianne, KARAM Omar, ZUNINO Fabien, JACQUESY Jean-Claude, TAFANI Jean-Pierre

5-8-DÉRIVÉS DE DIHYDROIMIDAZO [5,1-A] -BETA-CARBOLINE, LEUR PROCÉDÉ DE PRÉPARATION ET LEUR APPLICATION A TITRE DE MÉDICAMENT

N° de publication EP 1 390 367 B1, PCT/FR2002/001653, WO 2002/092598 A1, US 2006/0089372 A1

Date de dépôt : 16.05.2002

Inventeurs : FOURTILLAN Jean-Bernard, FOURTILLAN Marianne, KARAM Omar, ZUNINO Fabien, JACQUESY Jean-Claude, TAFANI Jean-Pierre

5-9-ASSOCIATION D'UN ANTAGONISTE DU RÉCEPTEUR 5-HT2 ET D'ACTIVATEUR DU RÉCEPTEUR 5-HT2 PAR MODULATION ALLOSTÉRIQUE ET LEURS UTILISATIONS COMME PRODUITS MÉDICAUX.

N° de publication : FR 2 898 358-A1 ; N° d'enregistrement national : PCT/FR06/01444 ; N° de publication international : WO 2007/101863

N° d'enregistrement national : 06 02057

Date de dépôt : 08.03.06

Inventeurs : FOURTILLAN Jean-Bernard et FOURTILLAN Marianne

5-10-DÉRIVES DE PYRIMIDINO [1',6': 1,2] PYRIDO [3,4-B] INDOLES ET LEUR UTILISATION EN THÉRAPEUTIQUE.

N° de publication : FR 2 901 795, PCT N° WO 2007/138081 A1 ; N° d'enregistrement national : 06 04795

Date de dépôt : 30.05.06

Inventeurs : FOURTILLAN Jean-Bernard et FOURTILLAN Marianne

5-11-DÉRIVES DE 3H, 11H-OXAZOLO [3',4': 1,2] PYRIDO [3,4-B] INDOLES ET LEUR UTILISATION EN THÉRAPEUTIQUE.

N° de publication : FR 2908 767, PCT N° WO 2007/147819 A1

N° d'enregistrement national : 06 05421

Date de dépôt : 19.06.06

Inventeurs : FOURTILLAN Jean-Bernard et FOURTILLAN Marianne

5-12-DÉRIVES DE 3H, 11H-OXAZOLO [3',4': 1,2] PYRIDO [3,4-b] INDOLES ET LEUR UTILISATION EN THÉRAPEUTIQUE.

N° de publication : FR 2908 768

N° d'enregistrement national : 06 05697

Date de dépôt : 19.06.06

Inventeurs : FOURTILLAN Jean-Bernard et FOURTILLAN Marianne

5-13-DÉRIVÉS DE 1-METHYLIDENE-PYRIDO [3,4-B] INDOLES ET LEUR UTILISATION EN THÉRAPEUTIQUE.

N° de publication : FR 2 904 973

N° d'enregistrement national : 06 07381

Date de dépôt : 18.08.06

Inventeurs : FOURTILLAN Jean-Bernard et FOURTILLAN Marianne

5-14-DÉRIVÉS DES IMIDAZO [1',5': 1,6] PYRIDO [3,4-B] INDOLES ET LEUR UTILISATION EN THÉRAPEUTIQUE.

N° de publication : FR 2 912 405, PCT N° WO 2008/101824 A1

N° d'enregistrement national : 07 53138

Date de dépôt : 8.02.07

Inventeurs : FOURTILLAN Jean-Bernard et FOURTILLAN Marianne

5-15-DÉRIVES DE 4,5,11,11A-TETRAHYDRO-1H,6H-OXAZOLO[3',4': 1,6] PYRIDO[3,4-13] INDOL 3-ONE ET LEUR UTILISATION EN THÉRAPEUTIQUE.

N° de publication : FR 2 914 924

N° d'enregistrement national : 07 54466

Date de dépôt : 13.04.07

Inventeurs : FOURTILLAN Jean-Bernard et FOURTILLAN Marianne

5-16-NOUVEAUX DÉRIVES DES 1,2,3,4,6,7,12,12A-OCTAHYDRO PYRAZINO [1',2' : 1,6] PYRIDO [3,4-13] INDOLES, LEUR PRÉPARATION ET LEUR UTILISATION EN THÉRAPEUTIQUE.

N° de publication : FR 2 916 200

N° d'enregistrement national : 07 55137

Date de dépôt : 18.05.07

Inventeurs : FOURTILLAN Jean-Bernard et FOURTILLAN Marianne

5-17-SYSTÈME THÉRAPEUTIQUE TRANSDERMIQUE CONTENANT DE LA VALENTONINE ET SON UTILISATION COMME MÉDICAMENT

– Demande prioritaire :

Numéro de dépôt : EP 15305161.0

Déposants et inventeurs : FOURTILLAN Jean-Bernard et FOURTILLAN Marianne

Date de dépôt : 4 février 2015

– Demande internationale :

Numéro de la demande internationale : PCT/EP2016/052376

Déposants et inventeurs : FOURTILLAN Jean-Bernard et FOURTILLAN Marianne

Date de dépôt international : 4 février 2016

Date de la publication internationale : 11 août 2016

Numéro de la publication internationale : WO 2016/124688 A1

(6) Mc Isaac, W.M., Khairallah, P.A. & Page, I.H. 10-Methoxyharmalan, a potent serotonin antagonist which affects conditioned behavior. *Science*, 134, 674-675 (1961).

(7) Un pharmacophore est constitué par une partie pharmacologiquement active d'une molécule. Les pharmacophores sont donc des ensembles d'atomes actifs, supports de l'activité pharmacologique.