cuure

LIVRE BLANC

SR-3C®

Sommeil et mode de vie moderne :
rationnel scientifique



LE SOMMEIL, UN PILIER DE LA SANTÉ

Le sommeil est un pilier de la santé physique et mentale, au même titre que l'alimentation ou l'activité physique. Il conditionne la régulation hormonale, la consolidation de la mémoire, l'immunité et l'équilibre émotionnel. Pourtant, les données épidémiologiques disponibles montrent que les troubles du sommeil ne sont pas un phénomène marginal, mais une réalité qui concerne une part substantielle de la population adulte, en Europe comme ailleurs.

10%
de la population adulte européenne touchée par l'insomnie.[1]

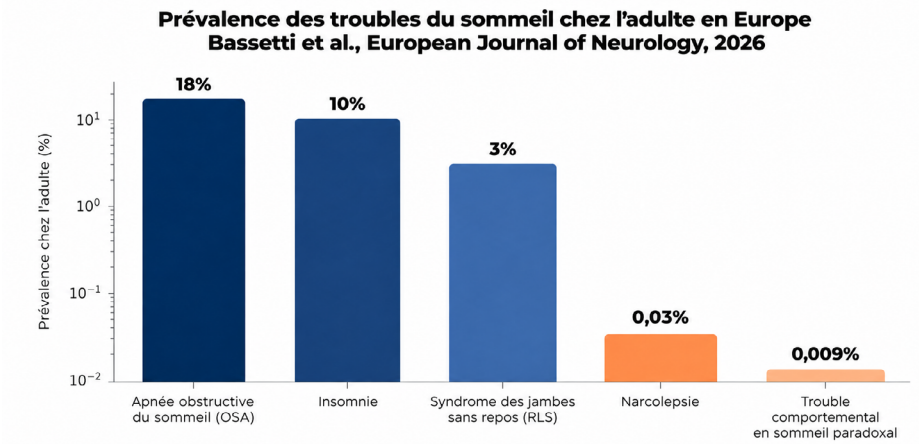
20–30%
affectés chroniquement par un manque ou un trouble du sommeil.[1]

12–16%
prévalence poolée de l'insomnie selon la méta-analyse de référence.[2]

Une prévalence élevée et bien documentée

Selon l'étude la plus récente portant sur l'épidémiologie et le poids économique des troubles du sommeil en Europe, publiée en 2026 dans l'European Journal of Neurology, l'insomnie touche 10 % de la population adulte européenne (20 ans et plus) [1]. Les auteurs soulignent par ailleurs que, de manière plus large, le manque de sommeil et les troubles du sommeil affectent chroniquement entre 20 et 30 % de la population [1]. Cette estimation converge avec la méta-analyse de van Straten et al. (2025), qui, à partir de 47 études internationales, établit une prévalence poolée du trouble insomnie de 12,4 % lorsqu'elle est évaluée par entretien diagnostique, et de 16,3 % lorsqu'elle est évaluée par auto-questionnaire construit sur les critères du DSM [2].

Les auteurs relèvent par ailleurs que, selon les questionnaires et les seuils diagnostiques utilisés, la prévalence rapportée dans la littérature varie de 7,5 % à 32,3 %, ce qui illustre la sensibilité de ces chiffres aux définitions retenues, sans remettre en cause l'ampleur du phénomène [2]. Quelle que soit la méthode de mesure retenue, ces travaux convergent sur un constat : un adulte sur dix présente un trouble de l'insomnie caractérisé, et une proportion nettement plus large de la population déclare des difficultés de sommeil significatives.

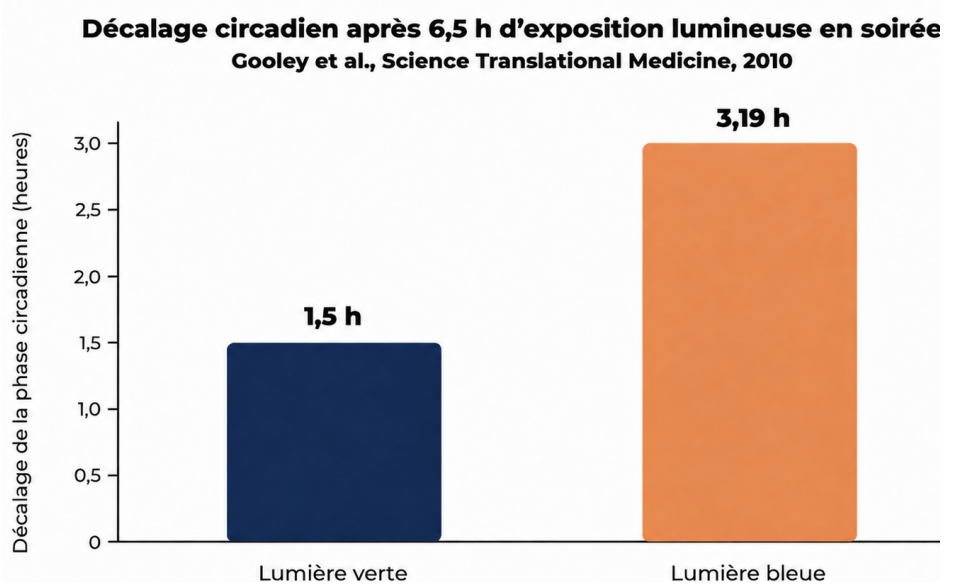


Prévalence des troubles du sommeil chez l'adulte en Europe, Bassetti et al., European Journal of Neurology, 2026 [1].

Des facteurs de mode de vie qui interfèrent avec la physiologie du sommeil

Au-delà des chiffres de prévalence, la recherche a identifié plusieurs mécanismes par lesquels les conditions de vie contemporaines interfèrent directement avec la physiologie du sommeil. L'exposition à la lumière en soirée en est un exemple bien caractérisé : des travaux expérimentaux ont montré qu'une exposition de 6,5 heures à une lumière bleue (460 nm : longueur d'onde principale des lumières led classiques) en fin de journée peut retarder la phase circadienne jusqu'à 3,19 heures et maintient une suppression quasi constante de la sécrétion de mélatonine sur toute la durée de l'exposition, alors qu'une exposition de même durée à une lumière verte (555 nm) perd progressivement son effet, sa capacité à supprimer la mélatonine diminuant de moitié toutes les 38 minutes environ [3].

Cet effet est dose-dépendant : plus l'irradiance de la lumière bleue est élevée, plus la suppression de la mélatonine plasmatique est marquée [4]. Contrairement aux idées reçues, les écrans peuvent contribuer à la suppression de la mélatonine, mais leur effet est souvent surestimé par rapport à celui de l'éclairage domestique : les lampes LED « blanc froid » du soir peuvent supprimer davantage de mélatonine que l'écran d'un smartphone ou d'un ordinateur, du fait de leur intensité lumineuse plus élevée et de leur exposition plus diffuse. À l'inverse, une exposition insuffisante à la lumière du jour l'éclairage intérieur typique se situant entre 50 et 500 lux, contre 10 000 à 100 000 lux en extérieur module la sensibilité du système circadien à la lumière du soir et peut ainsi altérer la production de mélatonine nocturne [5]. Le stress agit dans le même sens : 29 % des travailleurs européens déclarent en souffrir, au point d'en ressentir une dépression ou une anxiété [6], des facteurs eux-mêmes associés dans la littérature scientifique à une dégradation de la qualité et de la continuité du sommeil.



Décalage de la phase circadienne après 6,5h d'exposition lumineuse en soirée, Gooley et al., Science Translational Medicine, 2010 [3].

Une pertinence renforcée pour un accompagnement nutritionnel du sommeil

La conjonction de ces deux constats une prévalence élevée des troubles du sommeil et des facteurs de mode de vie modernes aux effets mesurables sur la mélatonine et la phase circadienne situe alors le sommeil comme un enjeu de santé publique à part entière.

Dans ce contexte, un accompagnement nutritionnel ciblant les mécanismes physiologiques du sommeil apparaît comme une réponse pertinente, en complément des approches comportementales et environnementales (hygiène du sommeil, gestion de l'exposition lumineuse, prise en charge du stress). Les sections suivantes détaillent l'architecture physiologique de la nuit, le rôle du cortisol, puis les mécanismes d'action et les preuves cliniques disponibles pour le produit SR-3C.

L'ARCHITECTURE PHYSIOLOGIQUE DE LA NUIT

Une nuit organisée en cycles de 90 minutes

Le sommeil de l'adulte n'est pas un état homogène : il s'organise en 4 à 5 cycles successifs d'environ 90 minutes chacun (70 à 100 minutes pour le premier cycle, 90 à 120 minutes pour les suivants), au sein desquels alternent sommeil léger, sommeil lent profond et sommeil paradoxal [7]. Mais cette succession de cycles n'est pas uniforme : leur composition évolue fortement entre le début et la fin de la nuit.

Deux moitiés de nuit aux fonctions distinctes

Le sommeil lent profond celui associé à la récupération physique la plus intense est concentré dans les premiers cycles de la nuit, et devient de plus en plus rare, voire absent, dans les derniers. À l'inverse, le sommeil paradoxal s'allonge à chaque cycle d'une dizaine de minutes lors du premier cycle jusqu'à environ une heure lors des derniers. Le sommeil léger suit une évolution comparable : sa part augmente progressivement, jusqu'à occuper une portion croissante de la seconde moitié de la nuit [7]. Cette organisation en deux temps n'est pas seulement une question de profondeur du sommeil : elle coïncide avec une bascule hormonale précise, celle du cortisol.

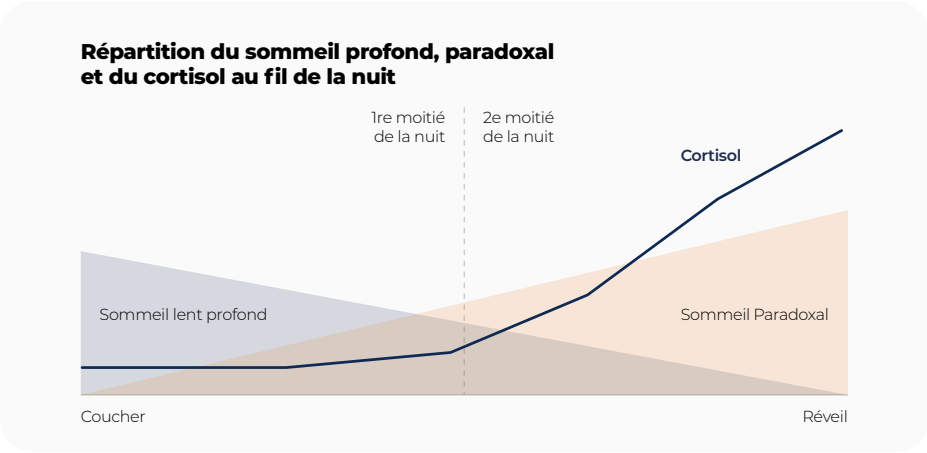


Fig. 3 Schéma de l'organisation de la nuit : sommeil lent profond concentré en première moitié, sommeil paradoxal croissant en seconde moitié, et remontée physiologique du cortisol en fin de nuit. D'après Carskadon & Dement7 et Fries et al.8.

La remontée physiologique du cortisol en fin de nuit

Le cortisol suit un rythme circadien marqué : il atteint son niveau le plus bas en début de nuit, reste faible durant les phases de sommeil lent profond, puis amorce une remontée physiologique dans les dernières heures de la nuit, avant de culminer 30 à 60 minutes après le réveil un phénomène bien caractérisé sous le nom de réponse cortisolique du réveil [8].

Cette dynamique n'est pas qu'un simple marqueur physiologique : plusieurs études cliniques montrent qu'une sécrétion de cortisol anormalement élevée en soirée ou pendant la nuit donc en dehors de ce rythme normal est associée à une fragmentation accrue du sommeil. Une étude portant sur des volontaires ayant des insomnies a montré que le cortisol du soir et de la nuit était significativement plus élevé chez les insomniaques, et corrélait avec le nombre de réveils nocturnes [9]. Une étude plus large confirme et précise ce constat : les insomniaques sécrètent significativement plus de cortisol sur 24 heures que des témoins sains, avec un pic en soirée et en première partie de nuit, et plus leur sommeil est fragmenté, plus cette sécrétion est élevée [10]. Il s'agit d'associations solides et convergentes plutôt que d'une loi universelle : ces travaux portent sur des cohortes cliniques d'insomniaques, et les auteurs précisent que l'hyperactivation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien concerne surtout un sous-groupe de patients dont le temps de sommeil est objectivement écourté.

CORTISOL, MÉMOIRE ET RUMINATION

Mémoire et sommeil : un rôle réparti sur toute la nuit, pas concentré en fin de nuit

Le sommeil joue un rôle central dans la consolidation de la mémoire, mais ce rôle est réparti entre les deux moitiés de la nuit plutôt que concentré sur l'une d'elles. Le sommeil lent profond, principalement présent en première moitié de nuit, coordonne la réactivation et le transfert hippocampo-néocortical des souvenirs, ce qui en fait le support privilégié de la mémoire déclarative (faits, apprentissages, événements). Le sommeil paradoxal, plus présent en seconde moitié de nuit, favorise plutôt la consolidation synaptique, la mémoire procédurale et la mémoire émotionnelle [11]. Une étude de référence l'a directement testé : le rappel de listes d'associations (mémoire déclarative) profite davantage du sommeil de début de nuit, riche en sommeil lent profond, tandis qu'une tâche motrice (mémoire procédurale) profite davantage du sommeil de fin de nuit, riche en sommeil paradoxal [12]. Le tri et la consolidation de la mémoire ne se jouent donc pas dans les seules dernières heures de la nuit : les deux moitiés de la nuit sont complémentaires, chacune traitant un type de mémoire différent.

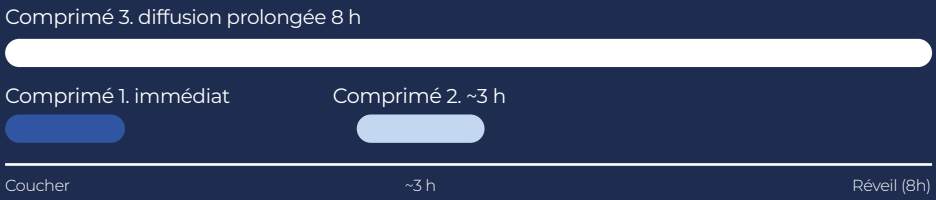
Rumination mentale et humeur : un frein à l'endormissement et à la continuité du sommeil

La qualité du sommeil ne dépend pas uniquement de la physiologie hormonale : l'activité cognitive pré-sommeil y joue un rôle documenté. Le modèle cognitif de l'insomnie, aujourd'hui une référence en thérapie comportementale du sommeil, décrit comment une activité mentale négative excessive inquiétude, rumination déclenche une activation physiologique et une détresse émotionnelle qui perturbent l'endormissement, favorisent une surveillance excessive des signaux liés au sommeil (sensations, bruits, temps qui passe), et entretiennent l'éveil nocturne une fois le sommeil interrompu [13]. Ce mécanisme relie directement l'état émotionnel et cognitif du soir à la difficulté d'endormissement, à la qualité des réveils nocturnes, et à l'humeur au réveil.

LE PARTI PRIS SCIENTIFIQUE DE SR 3C : DÉLIVRER LE BON ACTIF AU BON MOMENT

Face à cette architecture de nuit en deux temps sommeil profond et cortisol bas en première partie de nuit, sommeil léger, sommeil paradoxal et remontée du cortisol en seconde partie Cuure a conçu SR-3C comme un système à trois comprimés à profils de libération distincts, plutôt qu'une formule unique à libération immédiate. L'objectif : faire coïncider la disponibilité de chaque actif avec la phase physiologique qu'il est censé accompagner. Cette section détaille le raisonnement galénique, les données de dissolution in vitro qui l'étayent, puis les preuves cliniques disponibles pour chaque actif en signalant explicitement les limites de chaque donnée.

Fenêtre de libération de chaque comprimé au cours de la nuit



COMPRIMÉ 1 LIBÉRATION IMMÉDIATE

Vanizem® + L-ergothionéine endormissement et récupération de première partie de nuit.

COMPRIMÉ 2 LIBÉRATION ≈ 3 H

PeptiSleep™ cibler la remontée physiologique du cortisol en fin de nuit.

COMPRIMÉ 3 DIFFUSION PROLONGÉE

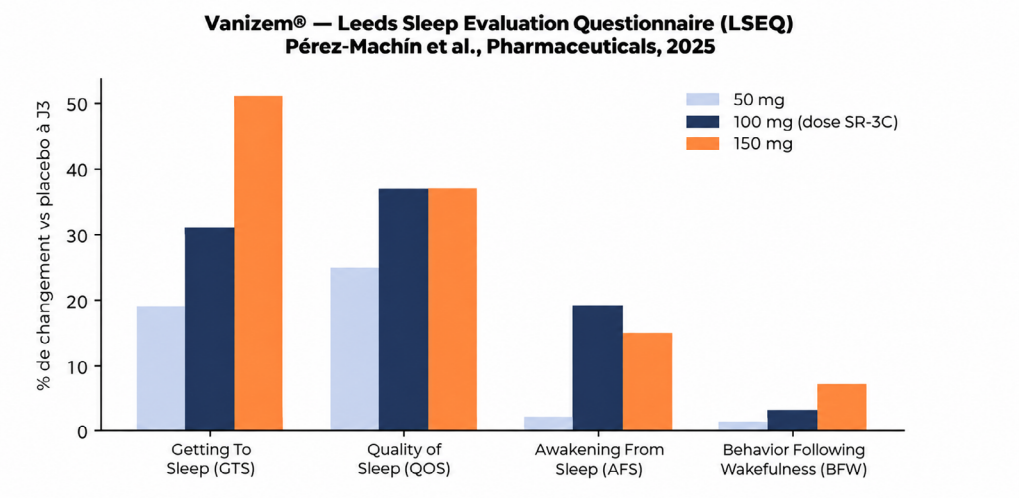
Safr'Inside™ + vitamine B2 pour apaiser la nuit entière et l'humeur au réveil.

Comprimé 1 : Libération immédiate : endormissement et récupération de première partie de nuit

Le premier comprimé associe Vanizem®, un extrait de graines d'Aframomum melegueta (graines de paradis) standardisé à 10 % de vanilloïdes, et de la L-ergothionéine. Il est libéré immédiatement car ces deux ingrédients aident à l'endormissement et sont pertinents pour la première partie de nuit : la récupération.

Le mode d'action de Vanizem® éclaire son effet sur la relaxation et l'endormissement. Les tests pharmacologiques in vitro associés à l'étude clinique montrent que les vanilloïdes de Vanizem® activent le récepteur TRPV1 [14] le récepteur dit « vanilloïde », cohérent avec la nature vanilloïde des composés actifs et inhibent à 92 % la FAAH, l'enzyme qui dégrade l'anandamide, un endocannabinoïde impliqué dans la régulation naturelle du stress et de la détente. En ralentissant la dégradation de l'anandamide, Vanizem® en prolonge la présence et l'action apaisante, ce qui, combiné à l'activation de TRPV1, contribue à un effet relaxant qui facilite l'endormissement. Une interaction avec le récepteur CB2 a également été observée une piste intéressante, bien que préliminaire à ce stade (concentration unique testée, sans confirmation fonctionnelle du sens de l'effet). Ces composés sont par ailleurs documentés dans la littérature indépendante comme activateurs de TRPV1 [15].

Un essai clinique randomisé, en double aveugle, croisé et contrôlé contre placebo, mené chez 30 adultes présentant un niveau d'anxiété modéré, a évalué Vanizem® à trois doses (50, 100 et 150 mg) après une prise sur trois jours. À la dose de 100 mg celle utilisée dans SR-3C les participants ont rapporté, par rapport au placebo, une amélioration de 31 % de la facilité d'endormissement et de 37 % de la qualité de sommeil perçue (échelle LSEQ, $p<0,05$), ainsi qu'une réduction de l'anxiété et une amélioration du profil d'humeur [14].



Résultats LSEQ (% de changement vs placebo à J3), Pérez-Machín et al., Pharmaceuticals, 2025 [14].

La L-ergothionéine, second actif du comprimé 1, est un acide aminé soufré d'origine alimentaire qui franchit la barrière hémato-encéphalique via un transporteur dédié (OCTN1/ETT), présent notamment sur les neurones, et s'accumule dans le tissu cérébral [16]. Elle possède un pouvoir antioxydant bien caractérisé : elle piège efficacement les radicaux hydroxyle, inhibe la génération de radicaux dépendante du fer et du cuivre, et protège contre l'oxydation de plusieurs substrats biologiques [17]. C'est sur la base de ces deux propriétés accumulation au niveau cérébral et pouvoir antioxydant caractérisé que Cuure a fait le choix d'intégrer cet actif, dans l'objectif d'exercer une action antioxydante potentielle au niveau du cerveau.

Comprimé 2 Libération à ~3h : cibler la remontée du cortisol

Nuritas indique avoir identifié **PeptiSleep™** par un criblage de peptides bioactifs assisté par intelligence artificielle, à la recherche de séquences capables d'agir sur un récepteur à l'orexine au niveau du cortex surrénalien, une voie qu'ils associent à la régulation de la production de cortisol. Ce candidat peptidique a ensuite été vérifié in vitro, puis évalué en étude consommateur avec un suivi objectif par bracelet connecté (Oura). Cuure a choisi de faire libérer cet actif environ 3 heures après la prise, pour faire coïncider sa disponibilité avec la remontée physiologique du cortisol observée en fin de nuit (cf. plus haut), dans l'objectif de limiter les réveils nocturnes et les réveils prématurés, tout en préservant le pic de cortisol du matin nécessaire au réveil.

Le second comprimé délivre PeptiSleep™, un hydrolysat de peptides de riz brun (Nuritas), pour une dose quotidienne totale de 250 mg. Un essai consommateur randomisé, en simple aveugle, contrôlé contre placebo, mené pendant 8 semaines chez 26 adultes présentant un trouble du sommeil léger à modéré, a évalué cette dose de 250 mg/jour avec un suivi biométrique par bracelet connecté Oura : les participants supplémentés ont gagné 38 minutes de sommeil total par nuit, 17 % de sommeil profond et 32 % de variabilité de la fréquence cardiaque par rapport au placebo, avec des différences nominalement significatives sur l'échelle LSEQ pour la facilité d'endormissement (p=0,050) et le maintien du sommeil (p=0,036) [18]. Point de rigueur important : cette étude est, à ce jour, un manuscrit soumis pour publication et non encore un article évalué par les pairs (ClinicalTrials.gov NCT06267586) ses résultats doivent être présentés comme préliminaires jusqu'à publication.

PeptiSleep™ 250 mg/j
suivi objectif par bracelet Oura, 8 semaines vs placebo

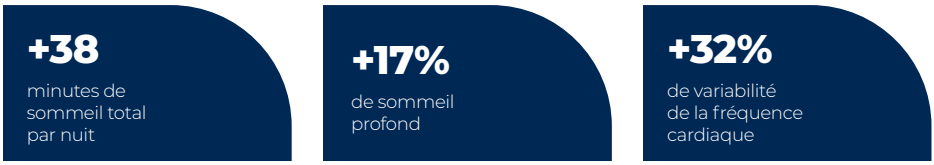


Fig. 5 Paramètres objectifs de sommeil (bracelet Oura) après 8 semaines. Mohan et al., manuscrit soumis, ClinicalTrials.gov NCT06267586 [18].

Comprimé 3 : Diffusion prolongée : apaiser la nuit et l'humeur au réveil

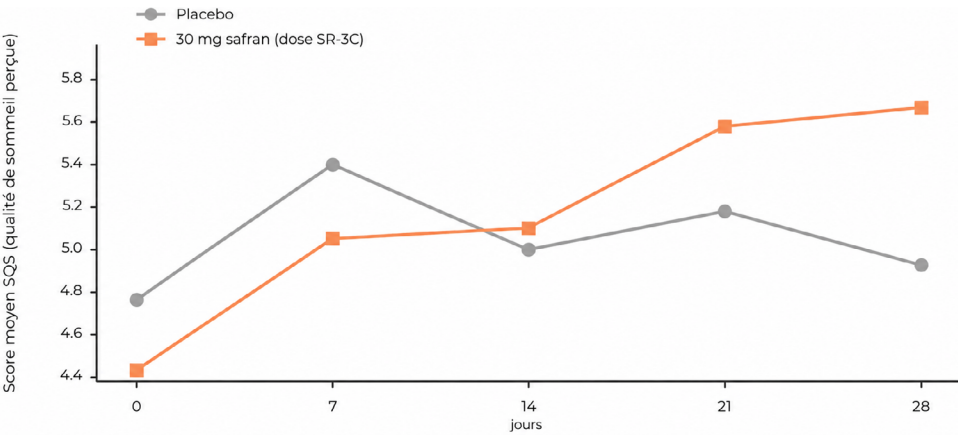
Le troisième comprimé associe **Safr'Inside™** (extrait de safran standardisé, 30 mg) au sein d'une matrice à diffusion prolongée (HPMC), avec un apport de vitamine B2 (1,4 mg), qui contribue au fonctionnement normal du système nerveux.

Ce comprimé est pensé pour diffuser le safran en continu sur l'ensemble de la nuit plutôt qu'en une seule prise ponctuelle. Comme évoqué plus haut, la rumination mentale et l'activation cognitive peuvent perturber le sommeil à tout moment de la nuit à l'endormissement, mais aussi pendant les éveils nocturnes et au réveil et pas seulement à un instant précis. La diffusion prolongée sur 8 heures vise donc à couvrir cette fenêtre dans son intégralité, pour accompagner la nuit du coucher jusqu'au réveil.

Le safran Safr'Inside™ est l'actif le plus documenté cliniquement de SR-3C,

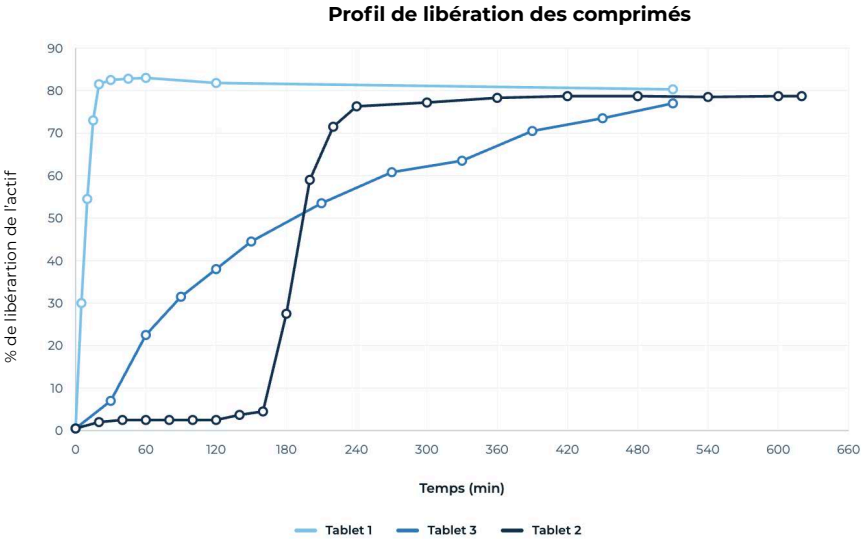
Avec plusieurs essais indépendants convergents. Un essai décentralisé, randomisé, en double aveugle, à trois bras, mené pendant 4 semaines chez 165 adultes présentant une insomnie modérée, a montré qu'à la dose de 30 mg/jour celle utilisée dans SR-3C le safran a significativement amélioré les symptômes d'insomnie (AIS) par rapport au placebo, ainsi que la qualité de sommeil perçue, avec un gain de 0,82 point sur 10 dès la 3eme semaine [19].

Un second essai, mené chez 52 adultes de 55 à 85 ans présentant des plaintes de sommeil, confirme cette tendance avec des mesures EEG objectives (bandeau Dreem) : réduction du délai avant sommeil stable et du temps d'endormissement sous safran, alors que ces deux paramètres se dégradaient sous placebo [20]. Un essai croisé contrôlé, mené chez 19 hommes jeunes soumis à un test de stress aigu standardisé (Maastricht Acute Stress Test), a montré qu'une prise unique de 30 mg de Safr'Inside™ retardait significativement le pic de cortisol et de cortisone salivaires en réponse au stress, une modulation directe de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien [21]. Enfin, un essai randomisé de 8 semaines mené chez 56 adultes rapportant des symptômes subcliniques d'anxiété, de stress ou de baisse de moral a montré, sous 30 mg/jour de safran, une réduction plus marquée des scores de dépression que sous placebo, une amélioration des relations sociales à J56, et une variabilité cardiaque restée stable lors d'un test de stress aigu en laboratoire, quand elle chutait sous placebo [22].



Score de qualité de sommeil perçue (SQS) sur 4 semaines, Schuster et al., Sleep Medicine: X, 2025 [19].

UNE RECHERCHE PRIMAIRE POUR VÉRIFIER LE PROFIL DE LIBÉRATION VISÉ



Au-delà de la conception galénique, Cuure a mené une recherche primaire dédiée des essais de dissolution in vitro pour vérifier que chacun des trois comprimés respecte bien la fenêtre de libération visée : immédiate pour le comprimé 1, à 3 heures (2 heures en milieu acide puis 1 heure en milieu neutre) pour le comprimé 2, et diffusée sur 8 heures pour le comprimé 3.

Le protocole, réalisé selon les référentiels USP, reproduit les conditions physiologiques du tube digestif : appareil USP II (palette), milieu tampon phosphate pH 6,8, 900 mL, 37,0 ± 0,5°C. Le comprimé 1, à libération immédiate, est testé à agitation simple (50 rpm). Le comprimé 2 est testé avec un changement de pH en deux temps 2 heures en milieu acide (HCl 0,1 M, simulant l'estomac) puis bascule vers le tampon pH 6,8 (simulant l'intestin) avec relevés toutes les 5 à 15 minutes pendant les 2 premières heures puis toutes les 15 à 30 minutes ensuite. Le comprimé 3 est testé en milieu tampon pH 6,8 sur une fenêtre étendue, avec une agitation renforcée à 100 rpm à partir de 120 minutes pour reproduire une hydrodynamique intestinale plus soutenue, et des relevés répartis toutes les 15 à 30 minutes jusqu'à 8 heures. Le dosage de l'actif libéré est réalisé par spectrophotométrie UV-Vis, avec courbe d'étalonnage externe et contrôle du bruit de fond lié aux excipients.

Les résultats de cette campagne sont concluants et valident le principe de conception retenu pour SR-3C : chaque comprimé libère son contenu dans la fenêtre temporelle qui lui est assignée, confirmant la pertinence du système à trois profils de libération pour accompagner les deux temps physiologiques de la nuit.

En transposant ce profil de libération au système digestif, le PeptiSleep™ du comprimé 2 est ainsi conçu pour se libérer à un moment où il se trouve encore dans une zone du tube digestif où le peptide reste absorbable. SR-3C étant pris en moyenne environ 3 heures après le repas et 30 minutes avant le coucher, l'actif est en théorie encore, à ce stade, au niveau du duodénum ce qui reste compatible avec la quantité de peptides apportés par ce comprimé.

CONCLUSION & PROCHAINES ÉTAPES

L'architecture de SR-3C repose sur une intention scientifique cohérente et attentive aux besoins réels d'une nuit de sommeil : faire correspondre la cinétique de libération de trois actifs aux deux temps physiologiques de la nuit endormissement et récupération en première partie, remontée du cortisol en seconde partie tout en couvrant, grâce à la diffusion continue du safran sur 8 heures, la nuit entière face aux ruminations mentales.

Chacun des trois actifs dispose d'au moins un essai clinique propre montrant un bénéfice sur le sommeil, l'humeur ou la réponse au stress, et les essais de dissolution menés par Cuure confirment que le produit respecte bien les fenêtres de libération visées : c'est une base scientifique solide et cohérente pour accompagner les deux temps de la nuit.

Prochaine étape

Il reste une belle étape à franchir, dans la continuité de cette démarche rigoureuse : SR-3C dans sa formulation finale et sa combinaison des trois comprimés n'a pas encore fait l'objet d'un essai clinique dédié les preuves disponibles portent aujourd'hui sur chaque actif pris isolément. Une étude clinique sur le produit fini est déjà en cours de planification chez Cuure, pour confirmer et pleinement valoriser l'efficacité de cette combinaison unique.

Ce livre blanc présente le rationnel scientifique de SR-3C à visée d'information. Il ne constitue pas une allégation de santé ni un avis médical ; l'usage d'un complément alimentaire ne se substitue pas à une hygiène de sommeil adaptée ni à un avis professionnel.

RÉFÉRENCES

1 Bassetti CLA, Welter LS, Montes-Martinez M, et al. Epidemiology and Economic Burden of Sleep Disorders in Europe. European Journal of Neurology. **2026;33(2):e70463. doi:10.1111/ene.70463. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12905625/**

2 van Straten A, et al. The Prevalence of Insomnia Disorder in the General Population: A Meta-Analysis. Journal of Sleep Research. 2025;e70089. doi:10.1111/jsr.70089. **https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jsr.70089**

3 Gooley JJ, Rajaratnam SMW, Brainard GC, Kronauer RE, Czeisler CA, Lockley SW. Spectral responses of the human circadian system depend on the irradiance and duration of exposure to light. Science Translational Medicine. 2010;2(31):31ra33. doi:10.1126/scitranslmed.3000741. **https://www.science.org/doi/10.1126/scitranslmed.3000741**

4 West KE, Jablonski MR, Warfield B, et al. Blue light from light-emitting diodes elicits a dose-dependent suppression of melatonin in humans. Journal of Applied Physiology. 2011;110(3):619-626. **https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/japplphysiol.01413.2009**

5 Münch, M., Bromundt, V. Light and chronobiology: implications for health and disease. Dialogues in Clinical Neuroscience, 2012;14(4):448-453. Revue scientifique peer-reviewed, consultée en 2026. **https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3553574.**

6 European Agency for Safety and Health at Work (EU-OSHA). World Mental Health Day: 29% of EU workers suffer stress, depression or anxiety. Données institutionnelles, consultées en 2026. **https://osha.europa.eu/en/highlights/world-mental-health-day-29-eu-workers-suffer-stress-depression-or-anxiety**

7 Carskadon MA, Dement WC. Normal Human Sleep: An Overview. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. Principles and Practice of Sleep Medicine. Voir aussi StatPearls, Physiology of Sleep Stages (NBK526132), pour une synthèse en accès libre. **https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526132/**

8 Fries E, Dettenborn L, Kirschbaum C. The cortisol awakening response (CAR): facts and future directions. International Journal of Psychophysiology. 2009;72(1):67-73. **https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9669756/**

9 Rodenbeck A, Huether G, Rüther E, Hajak G. Interactions between evening and nocturnal cortisol secretion and sleep parameters in patients with severe chronic primary insomnia. Neuroscience Letters. 2002;324(2):159-163. PMID: 11988351. **https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11988351/**

10 Vgontzas AN, Bixler EO, Lin HM, et al. Chronic Insomnia Is Associated with Nyctohemeral Activation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis: Clinical Implications. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2001;86(8):3787-3794. doi:10.1210/jcem.86.8.7778. **https://doi.org/10.1210/jcem.86.8.7778**

11 Diekelmann S, Born J. The memory function of sleep. Nature Reviews Neuroscience. 2010;11:114-126. doi:10.1038/nrn2762. **https://doi.org/10.1038/nrn2762**

12 Plihal W, Born J. Effects of Early and Late Nocturnal Sleep on Declarative and Procedural Memory. Journal of Cognitive Neuroscience. 1997;9(4):534-547. doi:10.1162/jocn.1997.9.4.534. **https://doi.org/10.1162/jocn.1997.9.4.534**

13 Harvey AG. A cognitive model of insomnia. Behaviour Research and Therapy. 2002;40(8):869-893. PMID: 12186352. **https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12186352/**

14 Pérez-Machín R, Vega-Morales T, Elvira-Aranda C, Lledó-Rico L, Gomis-Gomis MJ, López-Ríos L. Aframomum melegueta Seed Extract's Effects on Anxiety, Stress, Mood, and Sleep: A Randomized, Double-Blind, Pilot Clinical Trial. Pharmaceuticals. 2025;18:278. doi:10.3390/ph18020278. **https://doi.org/10.3390/ph18020278**

15 Riera CE, Menozzi-Smarrito C, Affolter M, et al. Compounds from Sichuan and Melegueta peppers activate, covalently and non-covalently, TRPA1 and TRPV1 channels. British Journal of Pharmacology. 2009;157(8):1398-1409. doi:10.1111/j.1476-5381.2009.00307.x. **https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2009.00307.x**

16 Ishimoto T, Kato Y. Ergothioneine in the brain. FEBS Letters. 2022;596(10):1290-1298. doi:10.1002/1873-3468.14271. **https://doi.org/10.1002/1873-3468.14271**

17 Akanmu D, Cecchini R, Aruoma OI, Halliwell B. The antioxidant action of ergothioneine. Archives of Biochemistry and Biophysics. 1991;288(1):10-16. doi:10.1016/0003-9861(91)90158-F. **https://doi.org/10.1016/0003-9861(91)90158-F**

18 Mohan NM, Keogh B, Adelfio A, Maldonado R, Rao A, Altini M, Khaldi N, Franklyn Miller A. Is lowering cortisol a better approach to sleep modification: A randomised, placebo-controlled pilot study. Manuscrit soumis pour publication, Nuritas Limited (2025). étude pilote (n=26); ClinicalTrials.gov: NCT06267586. **https://clinicaltrials.gov/study/NCT06267586**

19 Schuster J, Mundhenke C, Nordsieck H, Pouchieu C, Pourtau L, Hahn A. Effect of a saffron extract on sleep quality in adults with moderate insomnia: A decentralized, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Sleep Medicine: X. 2025;10:100147. doi:10.1016/j.sleepx.2025.100147. **https://doi.org/10.1016/j.sleepx.2025.100147**

20 Lang L, et al. A standardised saffron extract improves subjective and objective sleep quality in healthy older adults with sleep complaints. Food & Function. 2025. doi:10.1039/d5fo00917k. **https://doi.org/10.1039/d5fo00917k**

21 Pouchieu C, Pourtau L, Brossaud J, Gaudout D, Corcuff JB, Capuron L, Castanon N, Philip P. Acute Effect of a Saffron Extract (Safr'Inside™) and Its Main Volatile Compound on the Stress Response in Healthy Young Men. Nutrients. 2023;15:2921. doi:10.3390/nu15132921. **https://doi.org/10.3390/nu15132921**

22 Jackson PA, Forster J, Khan J, Pouchieu C, Dubreuil S, Gaudout D, Moras B, Pourtau L, Joffre F, Vaysse C, Bertrand K, Abrous H, Vauzour D, Brossaud J, Corcuff JB, Capuron L, Kennedy DO. Effects of Saffron Extract Supplementation on Mood, Well-Being, and Response to a Psychosocial Stressor in Healthy Adults: A Randomized, Double-Blind, Parallel Group, Clinical Trial. Frontiers in Nutrition. 2021;7:606124. doi:10.3389/fnut.2020.606124. **https://doi.org/10.3389/fnut.2020.606124**

Safr'Inside™ est une marque de Active Inside, PeptiSleep® de Nuritas et Vanizem® de Nektium.