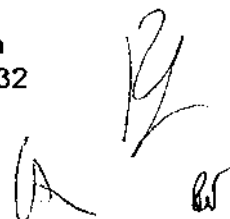


RAPPORT D'ETUDE

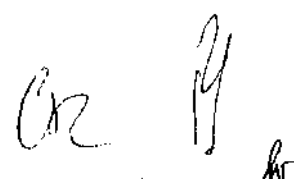
Evaluation en pratique médicale de l'efficacité de NOSTRESS sur les signes cliniques du stress

Laboratoires Robert Schwartz
Parc d'Innovation, Bd Gonthier d'Andernach
67400 Illkirch / Strasbourg - Tel. 03 88 67 32 32



SOMMAIRE

1.	Résumé de l'étude	3
2.	Signatures des investigateurs	4
3.	Définition du stress	5
4.	Physiopathologie du stress	6
5.	Description du produit	7
6.	Justification de l'essai	9
7.	Choix de la méthode d'évaluation	11
8.	Mode opératoire et cotation	12
9.	Résultats	14
10.	Discussion	17
11.	Conclusion	23
12.	Bibliographie	24



1. RESUME DE L'ETUDE

Type d'étude	Etude sans bénéfice individuel direct
Titre	Evaluation de l'efficacité de NOSTRESS sur les signes cliniques du stress
Promoteur	Laboratoires Robert Schwartz, Boulevard Gonthier d'Andernach, 67400 Illkirch - Strasbourg France
Objectifs	Etudier l'efficacité de NOSTRESS sur les signes cliniques du stress (nervosité, l'agressivité et l'anxiété-état...)
Traitements non autorisés	Tout traitement initié avant le début de l'étude sera maintenu. Toute modification de posologie ou de principes actifs de traitements ultérieurs poursuivis ou mis en place au cours de l'étude entraînera l'exclusion du patient, sauf avis contraire du médecin expérimentateur
Plan expérimental	Etude pilote en ouvert d'une durée de 1 mois de traitement
Critère d'évaluation	Le critère principal d'évaluation est une amélioration clinique globale de l'état général de stress (nervosité, agressivité, sommeil, mémoire) à 1 mois grâce à une échelle d'évaluation complétée par le médecin et le patient
Nombre de volontaires	Entre 25 et 50 volontaires par investigateur
Sélection des cas	Inclusion: volontaires de sexes féminin et masculin, âgés de 16 à 50 ans, stressés. Non-inclusion: insomnie grave, troubles psychiatriques sévères, consommation excessive d'alcool ou de toxiques licites ou illicites, antécédents de crises convulsives, traitement psychotropes au long cours, volontaires pouvant difficilement se plier aux contraintes de l'étude, volontaires avec une pathologie associée
Nombre de consultations	3 consultations (inclusion J0, J20 et fin d'étude J30).
Contrainte prévisible	S'engager à ne prendre aucun autre traitement sans avis médical du médecin expérimentateur
Examen para-clinique	Aucun
Risques d'événements majeurs indésirables	Nul
Assurance	Souscrite par le promoteur de l'essai
Début de l'essai	Septembre 2002
Fin de l'essai	Janvier 2003
Investigateurs	Docteur Christian REMPP, 2 boulevard du Président Edwards, 67000 Strasbourg Docteur Patrick VACHETTE, 7 rue des Remparts de l'Ouille, 84000 Avignon
Date du rapport	31 juillet 2003
Version	Rapport de fin d'étude
Code du protocole	LRS NO 001



2. SIGNATURES DES INVESTIGATEURS

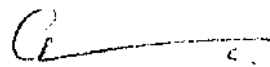
Evaluation en pratique médicale de l'efficacité de NOSTRESS
sur les signes cliniques du stress

Code du Protocole LRS NO 001

Je certifie avoir lu ce rapport et confirme qu'il décrit de manière juste et appropriée la
manière dont l'étude a été réalisée et ses résultats.

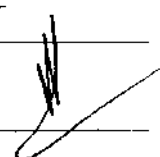
Investigateurs (signature et date)

Docteur Christian REMPP, 2 boulevard du Président
Edwards, 67 000 Strasbourg

6/10/03 

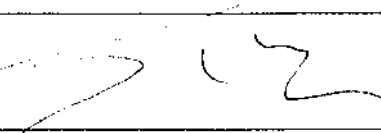
Docteur Patrick VACHETTE, 7 rue des Remparts de
l'Oulle, 84 000 Avignon

15/10/03



Sponsor de l'étude (signature et date)

Laboratoires Robert Schwartz, boulevard Gonthier
d'Andernach, 67 400 Illkirch Strasbourg
M. Robert Schwartz, Gérant

6/10/03 

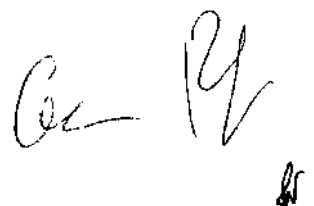
3. DEFINITION DU STRESS

Il y a 40 ans, le mot "stress" commençait à peine à être connu. Maintenant, c'est une réalité que plusieurs considèrent comme un problème normal de la vie moderne. Le stress est le lot quotidien d'une majorité de personnes dans leur travail, mais atteint également les enfants, les adolescents et les personnes âgées.

Le stress est un terme général, non spécifique, qui englobe toute demande (physique ou psychologique) en dehors des normes et limites et qui signale une disparité entre ce qui est optimal et la réalité du moment. Certains pensent que le stress est une des composantes et caractéristiques de la vie, et que le stress ne cesse que lorsque cesse la vie. Néanmoins, on peut considérer qu'il existe des épisodes de la vie pendant lesquels les patients reconnaissent être plus stressés qu'à d'autres.

Le stress se développe en trois phases :

- La réaction d'alarme : les signes physiques sont une accélération du rythme cardiaque avec une respiration courte et rapide, une tension musculaire, une sécheresse de la gorge. Ceci permet une meilleure oxygénation des tissus et une nouvelle répartition du sang dans l'organisme qui doit donner en principe à l'homme les dispositions physiques pour échapper ou lutter contre l'agression extérieure.
- Le stade de résistance : le corps et les organes s'adaptent bien à l'agression puisqu'ils disposent de tous les nutriments pour résister sur une période de courte ou moyenne durée. Cette période est également appelée « stratégie de survie » et les mécanismes mis en œuvre peuvent être en adéquation ou au contraire en inadéquation avec la réponse optimale à apporter. C'est pendant cette phase que les performances intellectuelles diminuent, que le patient déprime, abuse de l'alcool ou d'autres drogues...
- Le stade d'épuisement : les signes physiques sont une tension musculaire très forte, avec des maux de tête et des migraines fréquentes, un transit intestinal perturbé (spasmes et douleurs), l'apparition de l'ulcère et surtout un effet de renforcement de pathologies sous-jacentes.

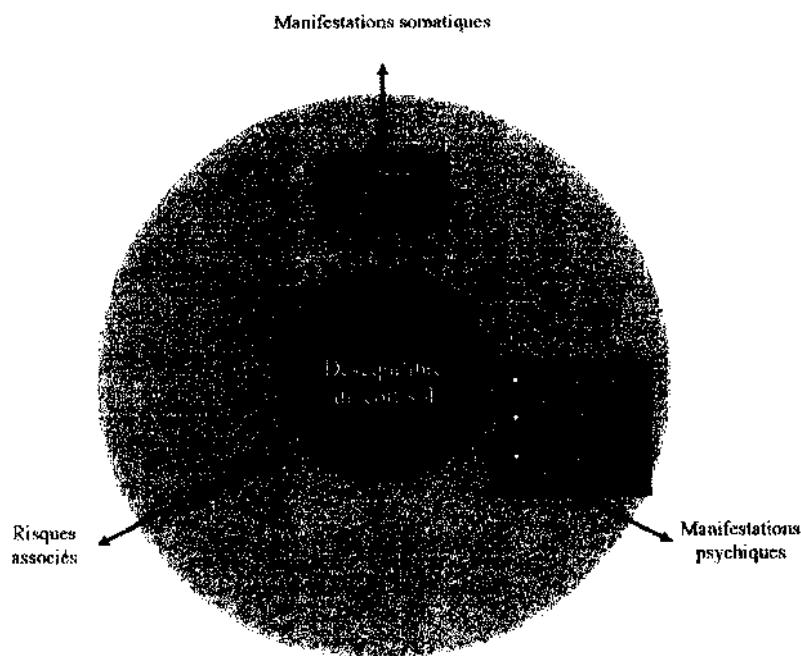


4. PHYSIOPATHOLOGIE DU STRESS

La première réponse au stress est une réponse de type endocrine par l'activation de l'axe corticotrope et par l'intermédiaire du cortisol. Des niveaux élevés de cortisol ont été mis en relation avec des pathologies telles que des troubles et modifications de l'humeur ainsi que les signes précurseurs des troubles mentaux. Selon des expérimentations récentes, les concentrations élevées de cortisol provoqueraient des altérations cérébrales. Elles sembleraient agir au niveau de l'hippocampe et impliquer les mécanismes de l'humeur (dommages au niveau des neurones), mais également produiraient des altérations d'autres parties du cerveau et affecteraient les mécanismes de la mémorisation (déficits cognitifs). A long terme (phase d'épuisement), on assiste à une défaillance des capacités d'adaptation qui se traduit par l'épuisement des surrénales en glucocorticoïdes.

Les solutions généralement proposées pour combattre le stress sont vastes. Ces principales stratégies sont les traitements physiologiques (anxiolytiques, antidépresseurs et β -bloquants) et les traitements psychologiques. Trois types de méthodes de traitement psychologiques se détachent : les techniques isolées, les méthodes de gestion du stress et les méthodes préventives. Dans la plupart des cas, les patients utilisent une combinaison d'au moins deux de ces groupes.

A ce jour, il n'existe pas de médicament ou complément alimentaire capable de traiter le stress dans sa globalité et d'agir sur le cœur du problème qu'est le cortisol. Il existe en revanche une multitude de produits pour le traitement des signes consécutifs à une situation de stress (insomnies, nervosité, perte de mémoire... etc).



Tout commence par un déséquilibre des hormones du stress, en particulier le cortisol. Ce déséquilibre serait en relation avec des troubles du comportement, tels que les pertes de mémoire, les troubles du sommeil, la nervosité et l'agressivité. Le stress prolongé diminue également les défenses naturelles de l'organisme, nous rendant plus sensibles aux infections.

5. DESCRIPTION DU PRODUIT

NOSTRESS capsules est un complément alimentaire pour corriger les déséquilibres et troubles engendrés par le stress de la vie quotidienne. NOSTRESS associe des actifs naturels ayant trois effets simultanés : rééquilibrer les hormones du stress (cortisol), améliorer le sommeil et les performances intellectuelles (pertes de mémoire, agressivité et nervosité), stimuler les défenses naturelles de l'organisme. Ainsi, NOSTRESS est la seule réponse naturelle, complète et prouvée au stress de la vie quotidienne.

Formes et présentations: capsules boîte de 60.

Composition: Extrait de noix *Juglans regia* (acides linoléique et linolénique), gélatine marine, extrait de *Strobili lupuli* (humulone et lupulone), cire jaune, glycérine, colorants (oxyde de titane, jaune orangé S), amidon, extrait de *Panax japonicus*, lécithine (émulsifiant).

Analyse nutritionnelle	pour 100 g	pour 2 capsules
Valeur énergétique	2320 kJ 560 kcal	35 kJ 8 kcal
Protéines	17 g	0,26 g
Glucides	16 g	0,24 g
dont polyols	7,6 g	0,12 g
Lipides dont	49 g	0,73 g
acide linoléique	27,6 g	410 mg
acide linolénique	6,4 g	96 mg

Propriétés: les acides linolénique et linoléique (*Juglans regia*) rééquilibrent les hormones du stress (cortisol), améliorent le sommeil et contribuent à corriger les pertes de mémoire, l'agressivité et la nervosité. Les saponosides (*Panax japonicus*) stimulent les défenses naturelles de l'organisme. L'humulone et la lupulone (*Strobili lupuli*) améliorent le sommeil et contribuent à corriger l'agressivité et la nervosité.

Indications: NOSTRESS est conseillé dans les troubles et déséquilibres engendrés par le stress de la vie quotidienne et plus particulièrement lors de nervosité et d'agressivité, de diminution des performances intellectuelles, de troubles du sommeil, de baisse des défenses naturelles de l'organisme.

Contre indications: il n'y a pas de contre indication à l'utilisation de NOSTRESS car les actifs sont alimentaires et dosés dans le respect de la réglementation. Font exclusion à cette règle

les réactions d'allergies spécifiques à l'un des constituants. Il n'a pas été observé d'effet indésirable à ce jour.

Précautions d'emploi: NOSTRESS (capsules molles) ne convient pas aux nourrissons et enfants de moins de 8 ans en raison du risque de fausse route après ingestion de la capsule.

Mode d'emploi: Prendre 2 capsules par jour pendant 1 mois, de préférence le soir après le repas, avec un verre d'eau.

CR R dr

6. JUSTIFICATION DE L'ESSAI

Les actifs de NOSTRESS ont fait l'objet d'études cliniques afin de démontrer leur efficacité par rapport à un groupe placebo ou des traitements de référence. Ainsi, l'étude des Professeurs Yehuda et Mostofsky, réalisée en milieu universitaire et hospitalier montre l'intérêt d'une association des acides linoléique et linoléique (respectivement 90 mg et 360 mg par jour). Cette étude est le résultat d'un travail de collaboration entre les Départements de Neurologie de l'hôpital Hadera et de Psychologie de l'Université Bar Ilan en Israël et le Département de Psychologie de la Boston University aux USA. Elle a été publiée dans International Journal of Neuroscience¹.

L'efficacité du mélange d'acides gras (dénommé SR-3 par les chercheurs qui l'ont découvert) a été testée sur 100 patients (pendant 4 semaines) atteints de la maladie d'Alzheimer, 60 recevant le mélange et 40 recevant un placebo. Une batterie de 12 tests validés a été mise à profit. Les résultats montrent clairement une amélioration de l'humeur, de l'appétit, de la mémoire à court terme, de l'autonomie. Les effets indésirables sont rares. Les malades ont reçu quotidiennement en deux prises (matin et soir) 360 mg d'acide linoléique et 90 mg d'acide α -linoléique. La nature des acides gras trouvés dans l'alimentation de ces patients n'est pas donnée dans la publication. Les malades étaient âgés de 50 à 73 ans, 79 hommes et 21 femmes. Ils ont été sélectionnés, excluant les démences à la suite d'infarctus cérébraux multiples, la démence accompagnant ou suivant une dépression, une démence post-traumatique, une démence psychotique, des maladies endocriniennes reconnues, une hydrocéphalie à tension normale.

Les évaluations ont été réalisées par des neurologistes et des psychologues. Le critère principal était l'amélioration statistiquement significative des principaux signes cliniques suivants :

- L'orientation dans l'espace (le patient est-il capable de retrouver seul le chemin à sa maison sans confusion et sans perdre le sens de l'orientation ?) ;
- La coopération (niveau de coopération avec la famille, les proches, le médecin...) ;
- L'humeur (quelle est l'humeur générale du patient, quel est son niveau d'agressivité ?) ;
- L'organisation (le patient est-il capable d'organiser sa vie personnelle seul ?)
- La mémoire à court et long terme (capacité pour le patient de se remémorer des événements récents et anciens ?) ;
- Les troubles du sommeil ;
- L'éveil et l'attention pendant la journée ;
- Les hallucinations ;
- L'expression (le patient peut-il s'exprimer clairement et transmettre ses idées ?) ;

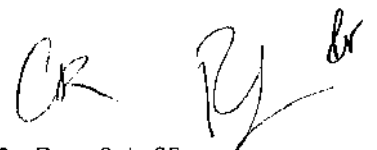


Tableau. Effets du traitement par le SR-3.

	Placebo	Traités
Orientation spatiale	3/33	37/50
Coopération	2/31	28/49
Humeur	5/27	27/44
Appétit	2/31	26/48
Organisation	4/32	33/48
Mémoire à court terme	1/34	40/59
Mémoire à long terme	0/38	34/58
Sommeil	-2/27	21/29
« Punch »	-2/33	29/47
Hallucinations	-2/10	12/14
Expression, présentation	1/6	16/52
Contrôle urinaire	3/14	-2/27

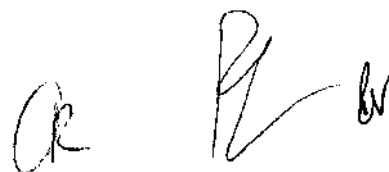
Tableau. Effets indésirables.

	Traités	Placebo
Mal d'estomac	6	5
Diarrhée	3	0
Malaises	1,6	0
Mal de tête	1,6	5

Le mélange d'acides gras peut donc être considéré comme sûr.

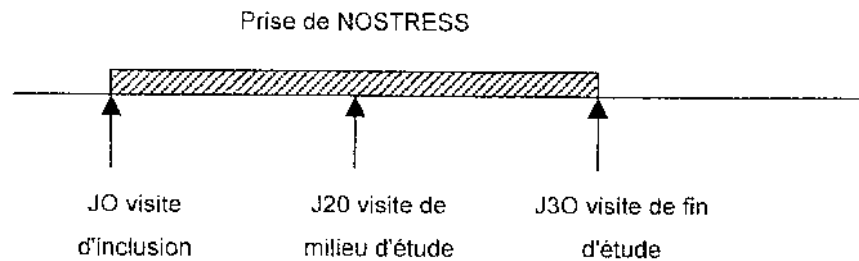
A partir de ces données, un dossier scientifique regroupant l'ensemble des travaux réalisés sur les actifs pris séparément, a été rédigé sous la direction du Professeur Jean-Marie Bourre. Le professeur JM Bourre mentionne dans une de ses conclusions "*En expérimentation clinique humaine, les résultats (des actifs de NOSTRESS) sont spectaculaires*".

Il est ainsi apparu indispensable aux Laboratoires Robert Schwartz de consolider ces preuves d'efficacité sur les différents actifs par une étude rigoureuse sur le produit fini, c'est-à-dire l'ensemble des actifs.



8. MODE OPERATOIRE ET COTATION

Le médecin et le patient étaient invités à remplir chacun une échelle du stress, aux jours 0, 20 et 30, selon le schéma suivant:



Le médecin était invité à remplir une première échelle du stress construite sur les bases et le modèle de l'échelle de Covi et à coter selon l'intensité les trois rubriques ci-après en choisissant le chiffre qui décrivait le mieux ce que son patient avait éprouvé au cours de la semaine qui venait de s'écouler. La présence d'un seul des symptômes proposés suffisait pour effectuer la cotation. Si plusieurs de ces symptômes étaient présents, la cotation était effectuée sur le plus sévère.

Système de cotation: 0 = pas du tout, 1 = un peu, 2 = modérément, 3 = beaucoup, 4 = énormément

Discours du sujet	Nerveux, pas dans son assiette, agité, effrayé sans raison, peureux, tendu, noué, doit éviter certaines conduites, certains lieux, difficultés à se concentrer.	_____
-------------------	---	-------

Comportement	Semble effrayé, mal à l'aise, agité, angoissé.	_____
--------------	--	-------

Plaintes somatiques	Sudation, tremblements, sensation de striction cardiaque, tachycardie, oppression respiratoire, sensation de chaud et de froid, sommeil agité, estomac noué, boule dans la gorge.	_____
---------------------	---	-------

L'échelle du stress selon Spielberger était destinée à être remplie par le sujet lui-même. Bien que le test soit bâti pour mesurer le stress, l'évaluateur ne devait pas utiliser ce terme en administrant les questionnaires mais parler uniquement de "questionnaire d'auto-évaluation". Les instructions étant imprimées sur le document, il était essentiel que le sujet les ait bien lues et comprises. Le sujet devait se référer à ce qu'il ressentait "à l'instant, juste en ce moment". Le sujet marquait d'une croix le point qui correspondait le mieux à l'intensité de ce qu'il ressentait selon 4 degrés: non - plutôt non - plutôt oui - oui. Afin d'obtenir des réponses spontanées, il était recommandé au sujet de ne pas réfléchir trop. Le temps de passation n'était pas limité mais lors de l'étude, l'échelle a été généralement remplie en moins de 5 minutes.

CR Re W

Par la suite, chaque item de l'échelle du stress a été évalué de 1 à 4, selon son intensité (non = 1, plutôt non = 2, plutôt oui = 3, oui = 4). Cependant, les notes des items "moins" (mesurant l'absence d'anxiété) ont été inversées (4 = 1, 3 = 2, 2 = 3, 1 = 4 pour les items 1, 2, 5, 8, 10, 11, 15, 16, 19 et 20)

Les questions posées au patient étaient les suivantes:

1. Je me sens calme.
2. Je me sens en sécurité, sans inquiétude, en sûreté.
3. Je suis tendu(e), crispé(e).
4. Je me sens surmené(e).
5. Je me sens tranquille, bien dans ma peau.
6. Je me sens ému(e), bouleversé(e), crispé(e).
7. L'idée de malheurs éventuels me tracasse en ce moment.
8. Je me sens content(e).
9. Je me sens effrayé(e).
10. Je me sens à mon aise.
11. Je sens que j'ai confiance en moi.
12. Je me sens nerveux (nerveuse), irritable.
13. J'ai la frousse, la trouille (j'ai peur).
14. Je me sens indécis(e).
15. Je suis décontracté(e), détendu(e).
16. Je suis satisfait(e).
17. Je suis inquiet, soucieux (inquiète, soucieuse).
18. Je ne sais plus où j'en suis, je me sens déconcerté(e), dérouté(e).
19. Je me sens solide, pondéré(e), réfléchi(e).
20. Je me sens de bonne humeur, aimable.
21. J'ai des difficultés d'endormissement.
22. Je me réveille au cours de la nuit.
23. Je rêve, je cauchemarde, ou j'ai une nuit agitée.
24. Je me réveille tôt le matin.
25. J'ai l'impression d'avoir mal dormi.
26. Je dors bien.
27. Je somnole pendant la journée.
28. J'ai du mal à me concentrer.
29. J'ai des troubles de mémoire immédiate.
30. J'ai des troubles de mémoire de faits ou événements éloignés.
31. Je n'ai pas de troubles de mémoire.
32. J'ai des palpitations cardiaques, une oppression, des douleurs thoraciques.
33. J'ai des troubles digestifs.
34. J'ai une recrudescence d'asthme.
35. J'ai une recrudescence de migraine.
36. J'ai une recrudescence d'eczéma.

Handwritten signatures and initials in black ink, including a large 'CR' and several other stylized marks.

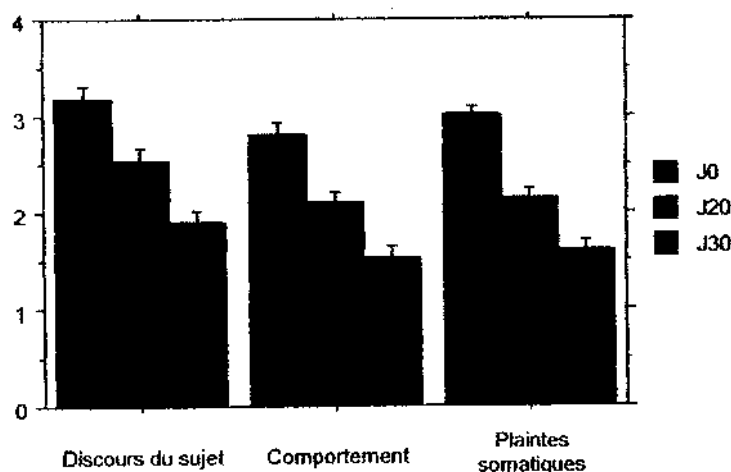
9. RESULTATS

49 patients ont été inclus dans l'étude, 3 patients ont été exclus en cours d'étude car ils ne se sont pas présentés à l'une des visites. Au total, 46 patients ont complété conformément au protocole leur cahier d'observation et dans ces cahiers, aucune donnée n'a été manquante.

Analyse du questionnaire médecin

Dans cette étude, la variable étudiée est la réponse à 3 items, choisie par 2 médecins R (15 patients) et V (31 patients), sur une échelle s'échelonnant de 0 (pas du tout) à 4 (énormément) correspondant à des degrés croissants de stress. Pour chaque item (I1, I2, I3) la moyenne et l'écart-type des réponses sur les 46 patients lors de 3 visites (J0, J20, J30) ont été calculées.

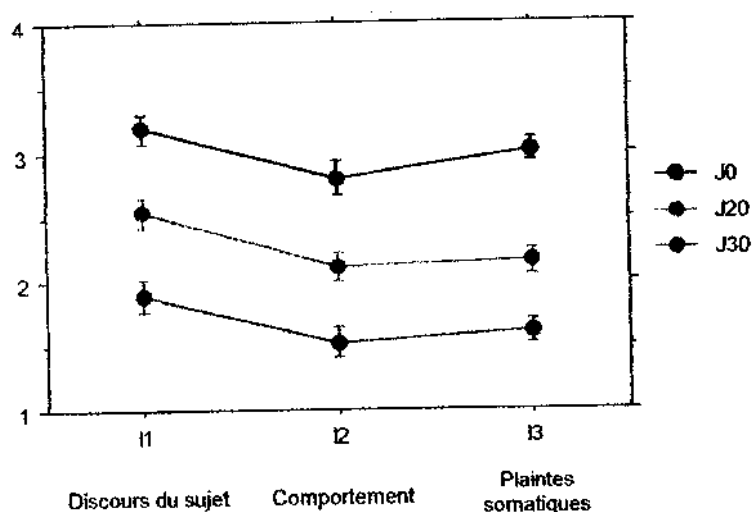
Pour les 3 items on observe une différence significative ($p < 0,0001$) des réponses en fonction de la date de visite ($J0 > J20 > J30$) :



Il n'y a pas d'interaction Jour / Item ($p = 0,7$), l'effet du traitement en fonction du jour est identique pour les 3 items.

CR R dr

Graphe. Analyse de l'interaction Jour / Item.



On observe une nette amélioration des trois critères principaux au cours du traitement. Ainsi, les médecins considèrent que le discours du sujet s'est amélioré de 20% entre J0 et J20 et de plus de 40% entre J0 et J30; le comportement s'est également amélioré de 24% puis 45% ainsi que les plaintes somatiques (29% et 47%).

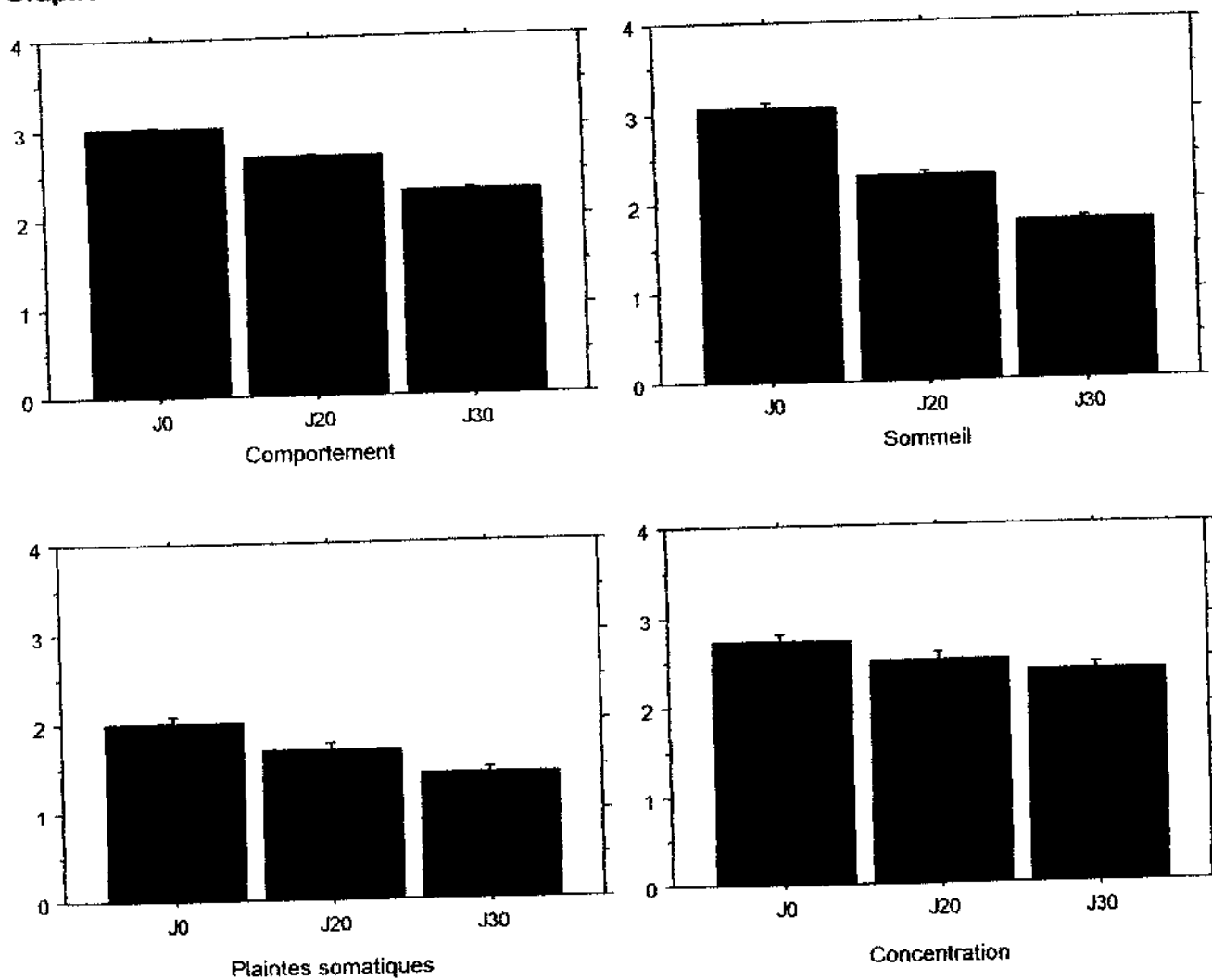
Analyse du questionnaire patient

Les patients ont répondu à 36 items sur une échelle s'étalonnant de "non, plutôt non, plutôt oui, oui" correspondant à des degrés croissants de l'influence du stress sur les différents items. Par la suite, afin de faciliter l'analyse du questionnaire patient, ces 36 items ont été divisés en quatre groupes principaux selon la méthodologie suivante: items 1 à 20 pour l'étude du comportement; items 21 à 27 pour l'étude du sommeil; items 28 à 31 pour l'étude de la concentration et items 32 à 36 pour les plaintes somatiques. L'item 34 a été écarté de l'analyse en raison de la confusion créée par la question qu'il posait.

Pour chaque groupe d'items la moyenne et l'écart-type des réponses des 46 patients lors de 3 visites (J0, J20, J30) ont été calculées. Globalement pour les groupes d'items "comportement", "sommeil" et "plaintes", on observe une différence significative ($p < 0,0001$) des réponses en fonction de la date de visite ($J0 > J20 > J30$).

COZ 12/ N

Grphe. Variation des groupes d'items entre J0 et J20, J30.



Pour le groupe d'items "concentration", on n'observe pas de différence ($p = 0,078$) des réponses en fonction de la date de visite.

CR *[Signature]*

10. DISCUSSION

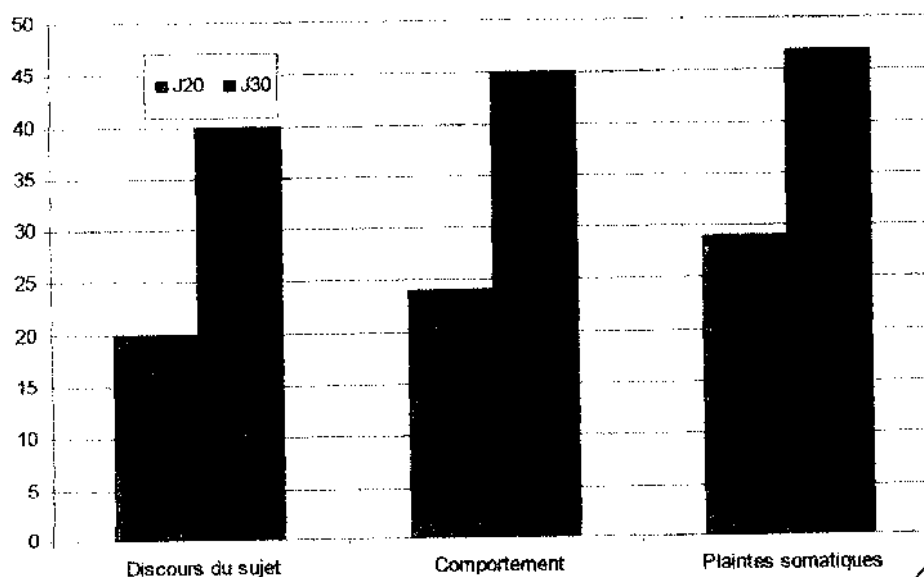
Les résultats des parties "médecin" et "patient" sont résumés dans le tableau de synthèse ci-dessous.

Ces résultats montrent une forte amélioration des critères principaux "comportement", "sommeil" et "plaintes somatiques". L'amélioration est statistiquement significative ($p < 0.0001$) de J0 à J20 et de J20 à J30 sauf pour le critère "mémoire". Ceci peut s'expliquer par la faiblesse du questionnaire sur cet item particulièrement difficile à évaluer sans utiliser des tests cognitifs. On note toutefois une tendance positive pour ce critère qui devra faire l'objet d'évaluations complémentaires.

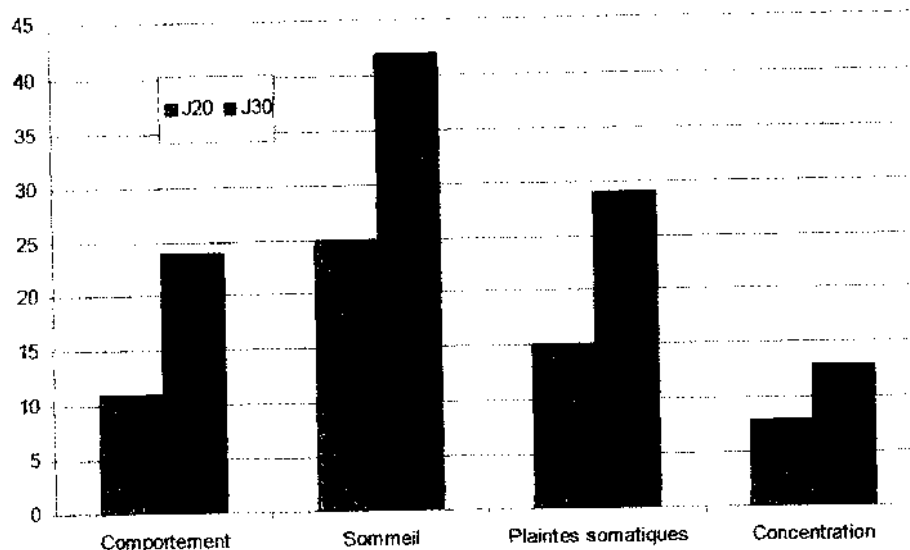
Tableau. Synthèse des résultats (en % d'amélioration /J0 pour J20 et J30).

Critères	J20 par rapport à J0	p	J30 par rapport à J0	p
Médecin				
• Discours du sujet	20%	0.0001	40%	0.0001
• Comportement	24%	0.0001	45%	0.0001
• Plaintes somatiques	29%	0.0001	47%	0.0001
Patient				
• Comportement	11%	0.0001	24%	0.0001
• Sommeil	25%	0.0001	42%	0.0001
• Plaintes somatiques	15%	0.0001	29%	0.0001
• Concentration	8%	NS	13%	NS

Graph. Synthèse des résultats (en % d'amélioration /J0 pour J20 et J30, médecin).



Graph. Synthèse des résultats (en % d'amélioration /J0 pour J20 et J30, patient).



Ces résultats sont conformes aux résultats obtenus sur les actifs pris séparément. Ainsi, Yehuda et ses équipes ont pu mettre en évidence les propriétés pharmacologiques et cliniques du ratio d'acides gras polyinsaturés sur les mécanismes et symptômes du stress.

La relation entre cortisol et acides gras a été mise en évidence dans plusieurs expérimentations. Un ensemble de résultats souligne les relations entre les hormones et le métabolisme lipidique, en particulier le cortisol, en insistant sur le fait que les acides gras poly-insaturés sont les précurseurs de prostaglandines et de leucotriènes². En revanche, l'addition d'huile de poisson (riche en acides gras spécifique de type EPA et DHA) à un régime alimentaire normal ne modifie pas significativement le glucose, le glucagon, l'insuline et le cortisol³. Il y a bien une spécificité de certains acides gras à influencer la concentration sanguine de cortisol. Incidemment, en expérience animale, le stress psychosomatique influe sur le métabolisme lipidique du fœtus⁴.

Le stress mesuré chez des étudiants (à l'état normal, au début des cours et au début des périodes d'examen) montre des altérations des acides gras sériques, en particulier des acides gras $\Omega 6$, mais pas des acides gras $\Omega 3$ ⁵.

Les interrelations entre les acides gras poly-insaturés et les hormones stéroïdes sont complexes, mais évidentes. L'acide linoléique, associé à l'acide α -linoléique, corrige le déséquilibre provoqué par le stress au niveau du cortisol, du cholestérol et des facultés d'apprentissage.

Le stress psychologique diminue les acides gras $\Omega 6$ dans le plasma (mais pas les acides gras $\Omega 3$). Les acides gras poly-insaturés, en particulier l'acide linoléique, limitent l'altération de la muqueuse gastrique expérimentale⁶. L'hydrocortisone induit une diminution de la conversion de l'acide linoléique en acide γ -linoléique, et de l'acide 20:3 en acide

arachidonique⁷. L'hypohysectomie altère la composition en acides gras du foie en diminuant l'acide arachidonique et en augmentant l'acide linoléique⁸. Par ailleurs, les acides gras constituent des régulateurs de la sécrétion d'aldostérone⁹.

L'efficacité du mélange d'acide linoléique et d'acide α -linoléique (SR-3, formé d'acides gras libres, c'est-à-dire non estérifiés) a été démontrée en expérimentation animale et en essai de clinique humaine. Tout d'abord le ratio a été optimisé en déterminant le profil en acides gras et le contenu en cholestérol du cortex et des terminaisons nerveuses (les synaptosomes) de ces structures. Son efficacité a été mesurée sur divers modèles:

- Le ratio choisi dans SR-3 optimise les cinétiques enzymatiques d'utilisation des acides gras $\Omega 3$ et $\Omega 6$, permettant notamment la conversion optimale et maximale en acides gras poly-insaturés à très longues chaînes des deux familles.
- Sur 4 modèles d'épilepsie expérimentale, le traitement par le SR-3 (environ 40mg/kg, en intra-péritonéal) pendant 4 semaines induit globalement une diminution de 22 fois de la latence des crises motrices majeures, une diminution de 84 % des crises, une diminution de 97 % de la durée des crises.

Le SR-3 inhibe les perturbations comportementales provoquées par l'utilisation d'agents toxiques comme un anti-cholinergique ou bien anti-sérotoninergique. Trois mois de traitement permettent de recouvrer les performances d'apprentissage, mesurées par exemple par le test de la piscine de Morris (classique en étude de comportement chez l'animal).

Ce SR-3, administré à des rats sur une période de 3 semaines, soit avant une injection de cortisol (à raison de 10mg/kg), soit avant une immersion dans un bain d'eau salée à 10°C (ce qui constitue l'agent stressant), évite l'élévation du cortisol et du cholestérol sanguin, et évite aussi le déficit d'apprentissage déterminé sur le modèle de la piscine de Morris, tel qu'il est généralement observé dans de telles conditions expérimentales.

Ces résultats suggèrent fortement que l'induction du stress intense, associé à une augmentation du cortisol et d'autres corticostéroïdes, pourrait induire des dommages au niveau de l'hippocampe, ce qui permettrait de prendre en compte le déficit cognitif. Le mélange de ces acides gras pourrait donc constituer une stratégie pour étudier les marqueurs du stress, et éviter certaines de ses conséquences néfastes.

En expérimentation clinique humaine, les résultats sont spectaculaires, tels que mentionnés dans l'étude de Yehuda précédemment citée. Il est donc clairement établi que le ratio SR-3 est optimisé et validé par des preuves physiologiques et cliniques d'efficacité.

En ce qui concerne les autres actifs, les preuves pharmacologiques et cliniques sont nombreuses.

En accord avec l'utilisation multiséculaire du ginseng, de nombreux travaux montrent les effets bénéfiques pour la santé de ce végétal, ou de ses extraits (en soulignant que les variétés et le lieu de culture induisent des différences qui peuvent être importantes). L'effet premier est d'améliorer l'endurance physique et les capacités mentales. Plus spécifiquement, les extraits de ginseng diminuent les effets du stress.

Par exemple, une étude randomisée en double aveugle montre clairement que la qualité de vie est meilleure lorsque les personnes reçoivent un mélange multi vitamines et multi minéraux additionné de ginseng, qu'avec le seul mélange vitamines - minéraux. Enfin les extraits de ginseng participent favorablement à l'immunostimulation. Globalement, les extraits manifestent des effets immunostimulant, anti stress, anti fatigue, et anti déprimeur. Les extraits de ginseng agiraient notamment au niveau de la sensibilité de l'ensemble hypothalamus, hypophyse et glande surrénale.

Une étude clinique particulièrement intéressante objective l'effet spécifique du ginseng¹⁰. Elle a été randomisée et réalisée en double aveugle : elle satisfait donc aux conditions techniques les plus sérieuses ; elle a porté sur 625 patients hommes et femmes. Ils ont été divisés en 2 groupes. Le premier a reçu un complément multi vitamines et multi minéraux, le deuxième le même complément, mais additionné de ginseng ; les deux groupes ont absorbé le produit pendant 12 semaines. La définition de la qualité de vie a été mesurée par un questionnaire de 11 items, validé par d'autres études. Les résultats sont particulièrement intéressants. Les deux traitements augmentent la qualité de vie, mais la présence du ginseng augmente significativement cette efficacité, en améliorant les 11 items du questionnaire (ce qui n'est pas le cas avec le simple mélange multi vitamines et multi minéraux). De plus, la présence de ginseng améliore le poids des patients et la pression sanguine diastolique.

L'activité anti-stress et anti-fatigue d'extrait de ginseng a été comparée au piracétam¹¹ ou bien au millepertuis¹². Une étude intéressante¹³ fait intervenir les prostaglandines et donc les acides gras poly-insaturés. Des animaux ont été traités avec deux substances anti-stress, un extrait de ginseng et du diazépam, puis soumis à un stress (par contention pendant une heure), puis le contenu en sérotonine (5-hydroxy-tryptamine) de leur cerveau a été analysé. L'utilisation d'un inhibiteur de la synthèse des prostaglandines (le diclofénac) a permis de montrer l'intervention des prostaglandines dans les mécanismes de stress. De manière très intéressante, il a été montré que le ginseng et le diazépam inhibent l'élévation induite par le stress de la concentration en sérotonine dans le cerveau, en particulier au niveau de l'hypothalamus.

Il avait déjà été évoqué que le ginseng améliore la résistance à long terme au stress et à la maladie, au moins chez la souris, et de ce fait augmente la longévité¹⁴.

Un extrait de ginseng vitaminé (majonoside-R2), évite diverses conséquences du stress sur la souris, tant sur le plan comportemental que patho physiologique (boîte à conditionnement,

peur conditionnée, isolation sociale). Le composé exerce une protection contre les lésions gastriques induites par le stress, restaure l'activité hypnotique du phénobarbital altérée par le stress ou l'isolement social, et ceci au niveau des animaux témoins¹⁵. L'action du majonoside Rb2 dans la diminution de l'effet du phénobarbital sur le sommeil de la souris implique probablement des neurostéroïdes sur le récepteur du GABA¹⁶. Les saponosides et le ginsénoside Rb1 permettent d'éliminer complètement l'immunosuppression induite par l'eau froide et inhibent l'augmentation de la corticostérone chez le rat et la souris¹⁷ ; ils atténuent le stress psychologique.

En clinique humaine sur des femmes ménopausées, le ginseng améliore les fonctions psychologiques lors de la soumission à des conditions climatiques sévères¹⁸.

Le rôle du système hypophyse-surrénale est impliqué dans les adaptations corporelles ; chez le rat, la capacité au travail est augmentée de 132 % par un traitement au ginseng¹⁹. L'axe hypothalamo-hypophysaire est concerné dans les mécanismes de stress ; les extraits de ginseng (les saponosides en l'occurrence) améliorent la sensibilité de cet axe²⁰. Plus précisément, le panax ginseng inhibe la 11-beta-hydroxystéroïde-dehydrogénase et la catéchol-o-méthyl transférase (COMT), qui catalysent la dégradation des hormones de stress en composés inactifs²¹. Les saponosides inhibent l'augmentation des corticostérone et diminuent la sérotonine et la noradrénaline cérébrale chez la souris soumise au stress thermique²².

Il convient de noter que les extraits de ginseng (en particulier les ginsénosides Rb1 et Rb2) ont des effets anti-oxydants, évitant ainsi le stress oxydatif. Ce mécanisme est à prendre en compte, car ce stress oxydatif peut être généré par le stress clinique, et ainsi expliquer certaines de ses conséquences néfastes.

Humulus lupulus, plante d'usage séculaire, a été utilisé en " médecine " populaire ancienne et est considéré comme un supplément alimentaire afin de lutter contre la dépression, l'anxiété, les troubles du sommeil. Des extraits ont montré des activités antispasmodiques sur différentes préparations de muscles lisses isolés²³. D'autres auteurs rapportent les propriétés sédatives de ces extraits, principalement dues à un composé (2-méthyl-3-buten-2-ol). Il semble par ailleurs que ce composé soit synthétisé in vivo à partir d'autres composés présents dans les extraits²⁴.

Quelques publications viennent soutenir une activité directe et primaire anti-stress soit du houblon, soit de deux de ses composés, l'humulone et la lupulone. Un travail a décrit la présence de substances sédatives et hypnotiques dans le houblon, ce qui correspond d'ailleurs à son utilisation en médecine traditionnelle. L'humulone aurait une action au niveau de certaines cyclo-oxygénases, ce qui permet de proposer une modulation dans le métabolisme des acides gras poly-insaturés.



Toutefois, une étude randomisée, en double aveugle, montre qu'un mélange de valériane et de houblon, utilisé à dose appropriée, constitue une alternative sérieuse aux benzodiazépines pour traiter les troubles du sommeil non chroniques et non d'origine clairement psychiatrique ; ce qui améliore la qualité de vie mesurée par des tests psychométriques, des échelles d'analyses psycho-pathologiques, des questionnaires sur la qualité du sommeil. L'effet peut même être objectivé au niveau de l'électro-encéphalogramme²⁵.

Dans une étude en ouvert, multicentrique, sur 225 sujets, une préparation similaire a été testée. Les principaux critères d'études étaient : difficultés à s'endormir, qualité du sommeil et état nerveux. La préparation était administrée pendant deux semaines. Les principaux résultats ont montré une amélioration des phases d'endormissement chez 89% des patients, une meilleure qualité du sommeil chez 80% et une amélioration de l'état nerveux chez 82% des sujets.

Une autre étude réalisée par L. Bravo et son équipe²⁶ montre une diminution de l'activité spontanée chez le rat avec un extrait aqueux de houblon. Cette diminution est de 66% après 15 minutes et 100% après 20 minutes avec un extrait à de l'éther. L'extrait alcoolique a montré un effet tranquilisant situé entre la préparation aqueuse et l'extrait à l'éther.

Enfin, la monographie du houblon rédigée par la commission E du BGA²⁷ préconise son utilisation dans les cas d'instabilité, d'anxiété et de troubles du sommeil.

Une étude, assez ancienne montre l'action anti-spasmodique du houblon ; ce qui est repris en étudiant sa pharmacocinétique basée sur son effet tranquilisant²⁸. Déjà mis à profit pour traiter les troubles du sommeil²⁹, en mélange avec des extraits de valériane, le houblon constitue une alternative intéressante par rapport aux benzodiazépines³⁰. Les substances à effet sédatif et hypnotique ont été recherchées³¹ ; la question reste de savoir si la combinaison de valériane et de houblon dans une optique sédatrice et hypnotique fait partie d'une thérapie moderne³².

L'amélioration observée de manière statistiquement significative dans l'étude NOSTRESS (protocole LRS NO 001) ne fait que confirmer les résultats obtenus expérimentalement sur l'animal et chez l'homme dans les études sur les actifs pris séparément. Il est maintenant clairement établi que le ratio d'acides linoléique et linolénique, couplé à du houblon et du ginseng procure un effet positif et rapide sur les signes du stress. L'étude montre également que l'amélioration est obtenue de manière statistiquement significative dès le 20^{ème} jour de prise de NOSTRESS. Cette amélioration progressive se poursuit au delà du 20^{ème} jour et la variation entre le 20^{ème} et le 30^{ème} jour est également statistiquement significative.

Cette étude récente réalisée sur la combinaison des principes actifs contenus dans NOSTRESS met en évidence l'efficacité de cette préparation dès le 20^{ème} jour de prise sur l'agressivité, la nervosité et le sommeil. L'efficacité de NOSTRESS se poursuit et est également en constante évolution positive sur la période J20 à J30.



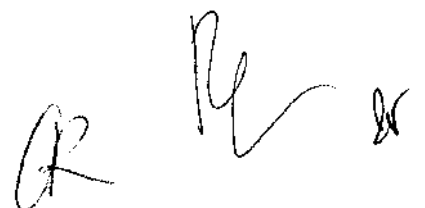
11. CONCLUSION

Il y a 40 ans, le mot "stress" commençait à peine à être connu. Maintenant, le stress est le lot quotidien d'une majorité de personnes dans leur vie quotidienne et familiale, leur travail, mais il atteint également les enfants, les adolescents et les personnes âgées.

Le stress provoque un très grand nombre de maladies et de déséquilibres physiologiques. A très court terme, les mécanismes physiologiques mis en œuvre lors d'une situation de stress sont particulièrement bénéfiques car ils mettent à la disposition de l'organisme les ressources énergétiques nécessaires pour faire face à l'agression. Néanmoins, à long terme, des niveaux élevés d'hormones du stress engendrent des modifications de l'humeur, des troubles mentaux, des altérations cérébrales et ont des effets néfastes en épuisant l'organisme et en affectant les défenses immunitaires.

NOSTRESS capsules est un concept scientifique novateur pour corriger les déséquilibres et les troubles engendrés par le stress de la vie quotidienne. NOSTRESS associe des actifs naturels ayant trois effets simultanés: rééquilibrer les hormones du stress (cortisol), améliorer le sommeil et les performances intellectuelles (perte de mémoire, agressivité et nervosité), stimuler les défenses naturelles de l'organisme.

Grâce à l'étude clinique menée par les Laboratoires Robert Schwartz, NOSTRESS confirme l'efficacité de la combinaison d'actifs contenue dans sa formule sur les signes du stress. L'effet de NOSTRESS est positif de manière statistiquement significative entre le début du traitement et le 20^{ème} jour. Cet effet se prolonge entre J20 et J30. Il est possible de conclure que l'efficacité de NOSTRESS est confirmée dès la troisième semaine de traitement et qu'une cure de plusieurs semaines est nécessaire pour obtenir et maintenir une efficacité optimale.



12. BIBLIOGRAPHIE

- ¹ Yehuda S et al. Essential fatty acids preparation (SR3) improves Alzheimer's patients quality of life. *International Journal of Neuroscience*, Volume 87, numbers 3-4 (1996).
- ² Bhatena, S.J. Relationship between fatty acids and the endocrine system. *Biofactors* 2000.;13.(1-4):35-9. 13: 35-39.
- ³ Bhatena, S.J., Berlin, E., Judd, J.T., Kim, Y.C., Law, J.S., Bhagavan, H.N., Ballard-Barbash, R. & Nair, P.P. (1991) Effects of omega 3 fatty acids and vitamin E on hormones involved in carbohydrate and lipid metabolism in men. *Am.J.Clin.Nutr.* 54: 684-688
- ⁴ Dauprat, P., Aurousseau, B., Bauchart, D., Dalle, M. & Delost, P. (1985) Influence of psychosomatic stress in pregnant guinea-pigs on fetal lipid metabolism. *J.Dev.Physiol.* 7: 339-345.
- ⁵ Williams, L.L., Kiecolt-Glaser, J.K., Horrocks, L.A., Hillhouse, J.T. & Glaser, R. (1992) Quantitative association between altered plasma esterified omega-6 fatty acid proportions and psychological stress. *Prostaglandins Leukot.Essent.Fatty Acids.* 47: 165-170.
- ⁶ Bernardi, P., Pecoraro, F., Bastagli, L., Adani, C., Cavazza, M., Cervellati, D. & Rossetti, M. (1979) [Effect of polyunsaturated fatty acids on experimental ulcer in the rat]. *Boll.Soc.Ital.Biol.Sper.* 55: 2228-2234.
- ⁷ de Gomez, de Alaniz, M.J. & Brenner, R.R. (1979) Effect of glucocorticoids on the oxidative desaturation of fatty acids by rat liver microsomes. *J.Lipid Res.* 20: 834-839.
- ⁸ Gueraud, F. & Paris, A. (1997) Hepatic microsomal membrane lipidic composition and growth hormone effect in adult male rat: evidence for a 'feminization' process of total phospholipid fatty acid pattern. *Biochim.Biophys.Acta* 1329: 97-110.
- ⁹ Goodfriend, T.L., Ball, D.L., Elliott, M.E., Morrison, A.R. & Evenson, M.A. (1991) Fatty acids are potential endogenous regulators of aldosterone secretion. *Endocrinology* 128: 2511-2519.
- ¹⁰ Caso, M.A., Vargas, R.R., Salas, V.A. & Begona, I.C. (1996) Double-blind study of a multivitamin complex supplemented with ginseng extract. *Drugs Exp.Clin.Res.* 22: 323-329.
- ¹¹ Banerjee, U. & Izquierdo, J.A. (1982) Antistress and antifatigue properties of Panax ginseng: comparison with piracetam. *Acta Physiol.Lat.Am.* 32: 277-285
- ¹² Kumar, V., Singh, P.N. & Bhattacharya, S.K. Anti-stress activity of Indian Hypericum perforatum L. *Indian J.Exp.Biol.* 2001.Apr.;39.(4):344-9. 39: 344-349.
- ¹³ Bhattacharyya, D. & Sur, T.K. (1999) Effect of Panax ginseng and diazepam on brain 5-hydroxytryptamine and its modification by diclofenac in rat. *Indian J.Physiol.Pharmacol.* 43: 505-509.
- ¹⁴ Bittles, A.H., Fulder, S.J., Grant, E.C. & Nicholls, M.R. (1979) The effect of ginseng on lifespan and stress responses in mice. *Gerontology* 25: 125-131.
- ¹⁵ Huong, N.T., Matsumoto, K. & Watanabe, H. (1998) The antistress effect of majonoside-R2, a major saponin component of Vietnamese ginseng: neuronal mechanisms of action. *Methods Find.Exp.Clin.Pharmacol.* 20: 65-76.
- ¹⁶ Nguyen, T.T., Matsumoto, K., Yamasaki, K. & Watanabe, H. (1997) Majonoside-R2 reverses social isolation stress-induced decrease in pentobarbital sleep in mice: possible involvement of neuroactive steroids. *Life Sci.* 61: 395-402.
- ¹⁷ Luo, Y.M., Cheng, X.J. & Yuan, W.X. (1993) Effects of ginseng root saponins and ginsenoside Rb1 on immunity in cold water swim stress mice and rats. *Zhongguo.Yao.Li.Xue.Bao.* 14: 401-404.
- ¹⁸ Tode, T., Kikuchi, Y., Hirata, J., Kita, T., Nakata, H. & Nagata, I. (1999) Effect of Korean red ginseng on psychological functions in patients with severe climacteric syndromes. *Int.J.Gynaecol.Obstet.* 67: 169-174.
- ¹⁹ Filaretov, A.A., Bogdanova, T.S., Podvigina, T.T. & Bodganov, A.I. (1988) Role of pituitary-adrenocortical system in body adaptation abilities. *Exp.Clin.Endocrinol.* 92: 129-136.
- ²⁰ Fulder, S.J. (1981) Ginseng and the hypothalamic-pituitary control of stress. *Am.J.Chin.Med.* 9: 112-118.
- ²¹ Gaffney, B.T., Hugel, H.M. & Rich, P.A. Panax ginseng and Eleutherococcus senticosus may exaggerate an already existing biphasic response to stress via inhibition of enzymes which limit the binding of stress hormones to their receptors. *Med.Hypotheses*.2001.May.;56.(5):567-72. 56: 567-572.
- ²² Yuan, W.X., Wu, X.J., Yang, F.X., Shang, X.H. & Zhang, L.L. (1989) Effects of ginseng root saponins on brain monoamines and serum corticosterone in heat-stressed mice. *Zhongguo.Yao.Li.Xue.Bao.* 10: 492-496.
- ²³ Caujolle, F., Pham, H.C., Duch-Kan, P. & Bravo-Diaz, L. (1969) [Spasmolytic action of hop (*Humulus lupulus*, Cannabinaceae)]. *Agressologie.* 10: 405-410.
- ²⁴ Hänsel R. et al. Narcotic action of 2-methyl-3-butene-2-ol contained in the exhalation of hops. *Z Naturforsch* 1980; 35: 1096-7.
- ²⁵ Moser L. Drugs to alleviate stress in traffic?. *Dtsch. Apoth. Ztg.*; VOL 121 ISS Nov 26 1981, P2651-2654. Référence non disponible.

- ²⁶ Bravo L et al. Pharmacodynamic study of lupulo (*Humulus lupulus* L.). tranquilizing activity. Boll. Chim. Farm.; VOL 113 ISS May 1974, P310-315, (REF 6).
- ²⁷ BGA : Ministère Allemand de la Santé, Banz n°228 du 05.12.84 et n°50 du 13.03.90.
- ²⁸ Bravo, L., Cabo, J., Fraile, A., Jimenez, J. & Villar, A. (1974) [Pharmacodynamic study of the lupulus' (*Humulus lupulus* L.) tranquilizing action]. Boll.Chim.Farm. 113: 310-315..
- ²⁹ Muller-Limmroth, W. & Ehrenstein, W. (1977) [Experimental studies of the effects of Seda-Kneipp on the sleep of sleep disturbed subjects; implications for the treatment of different sleep disturbances (author's transl)]. Med.Klin. 72: 1119-1125.
- ³⁰ Gerhard, U., Linnenbrink, N., Georgiadou, C. & Hobi, V. (1996) [Vigilance-decreasing effects of 2 plant-derived sedatives]. Schweiz.Rundsch.Med.Prax. 85: 473-481.
- ³¹ Hansel, R. & Wagener, H.H. (1967) [Attempts to identify sedative-hypnotic active substances in hops]. Arzneimittelforschung. 17: 79-81.
- Hansel, R., Wohlfart, R. & Coper, H. (1980) [Sedative-hypnotic compounds in the exhalation of hops, II]. Z.Naturforsch.[C.] 35: 1096-1097.
- ³² Kammerer, E. (1993) [Phytogenic sedatives-hypnotics--does a combination of valerian and hops have a value in the modern drug repertoire?]. Z.Arztl.Fortbild.(Jena.) 87: 401-406.

