LABORATOIRES **SCHWARTZ**

SCIENTIFIQUE

NOSTRESS

Situations de stress

Dossier scientifique réalisé sous la Direction du Docteur Jean-Marie BOURRE

Parc d'Innovation – Boulevard Gonthier d'Andernach – 67400 ILLKIRCH-GRAFFENSTADEN / France
Tél. : + 33 (0) 3 88 67 32 32 – Fax : + 33 (0) 3 88 66 11 29 - E-mail : contact@labo-robert-schwartz.com
S.A.R.L. AU CAPITAL DE 274.408 Euro – RCS Strasbourg B 383 198 926 – Siret 383 198 926 00032

SOMMAIRE

1. Introduction 3

2. Définition du stress 4

3. Physiopathologie du stress 6

3.1. L'hormone du stress, le cortisol 6
3.2. Accélération du vieillissement 7
3.3. Induction de l'immunomodulation 8
3.4. Rôle des acides gras 8

4. Les mécanismes physiologiques 10

5. Définition du concept NOSTRESS 11

6. Données bibliographiques 12

6.1. Acides linoléique et linolénique 12
6.1.1. Généralités 12
6.1.2. Optimisation du ratio (acides linolénique et linoléique) 12
6.1.3. Amélioration de la qualité de vie de patients (maladie d'Alzheimer) 17

6.2. Panax ginseng CA Meyer 18

6.3. Humulus lupulus 22

7. Etude d'efficacité NOSTRESS 24

7.1. Résumé de l'étude 24
7.2. Méthodologie de l'étude 24
7.3. Principaux résultats 26

8. Conclusion 32

- **INTRODUCTION**

NOSTRESS est un complément alimentaire composé de trois classes de substances. D'abord un mélange d'acides linoléique et d'acide α-linolénique selon un ratio spécifique dont un ensemble de travaux très originaux montre l'action sur le stress via notamment le cortisol. Ce mélange est validé par une série d'expérimentations sur l'animal et d'essais cliniques chez l'homme.

NOSTRESS est également composé d'extraits de ginseng (dont l'action au niveau du stress est montrée dans de nombreux travaux), enfin d'extraits de houblon.

NOSTRESS est conseillé dans les situations de stress de la vie quotidienne et plus particulièrement dans les cas suivants :

- Tension et surmenage
- Troubles du sommeil
- Difficultés à la concentration

Le ratio d'acides linoléique et linolénique de NOSTRESS a été testé en milieu hospitalier et universitaire (Boston University et Bar Ilan University). Les résultats montrent une très forte amélioration des signes du stress ressentis lors de tensions et de surmenage, des troubles du sommeil et de la mémoire après un mois de prise.

Une étude récente réalisée par les Laboratoires Robert Schwartz en pratique médicale quotidienne confirme ces résultats et montre une activité de NOSTRESS dès le vingtième jour de prise sur les critères principaux tels que le comportement, le sommeil et la mémoire.

Ainsi, NOSTRESS est la réponse naturelle, complète et prouvée aux situations de stress de la vie quotidienne.

- **DEFINITION DU STRESS**

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[i].

On doit l'idée de stress à un chercheur canadien, Hans Selye, qui, le premier, a décrit le stress ou "syndrome général d'adaptation" dans les années 1930. Ce biologiste avait remarqué que lorsque l'on soumet une population d'animaux à une contrainte quelconque (par exemple une injection de produit, des conditions de surpopulation, une restriction alimentaire ou encore une température trop faible), ils tombent malades et meurent. À l'autopsie, on retrouve presque toujours un phénomène qui était à l'époque inexpliqué: l'augmentation de volumes des glandes surrénales. Ces minuscules glandes hormonales, situées au-dessus du rein, ont un rôle fondamental dans l'activité du système nerveux sympathique, en sécrétant de nombreuses hormones dont les plus connues sont l'adrénaline et le cortisol. L'ensemble de ces signes constitue ce que l'on appelle "le syndrome général d'adaptation" ou stress (ce mot désigne à la fois la cause et l'effet de l'agression). Il s'agit d'un ensemble de symptômes non spécifiques, qui se manifestent quel que soit l'agent agresseur ou l'événement, et viennent bien entendu s'ajouter aux symptômes spécifiques de l'agression (signes infectieux, traumatiques...).

Le Bureau International du Travail (organisme important pour l'étude des conditions de travail), mentionne dans son rapport annuel de 1993, que le stress est *"l'un des plus graves problèmes de notre temps"*. Le stress induit un très grand nombre d'effets secondaires, et dans certains pays, serait même mortel. C'est le cas au Japon, où le stress s'identifie sous la forme du syndrome d'épuisement nerveux (le karoshi). Il s'agit d'une maladie redoutée, due à l'épuisement physique et nerveux provoqué par le travail. Le karoshi touche des employés modèles qui travaillent vingt-quatre heures sur vingt-quatre, et qui au bout d'un certain temps, sombrent dans l'apathie, puis dans un épuisement qui peut les conduire à la mort.

Le stress dans le travail concerne les employés qui s'investissent trop dans leurs tâches, et se déroule selon un schéma désormais classique. Dans une première phase, le jeune diplômé montre beaucoup d'enthousiasme et d'énergie. Il travaille constamment pour faire sa place dans l'entreprise ou gravir plus rapidement les échelons de la hiérarchie. Au bout de quelque temps, il commence à se plaindre de fatigue, de troubles du sommeil, d'irritabilité excessive. Puis, progressivement, apparaissent les signes d'épuisement nerveux et physique, marqués par un état dépressif important. On pourrait rapprocher de cet état le "syndrome des yuppies", qui se manifeste aussi par une profonde fatigue, et

qui est d'origine inconnue. Pour les Américains, très nombreux à être affectés par cette maladie, elle serait d'origine virale, alors que les médecins français penchent plutôt pour une origine psychologique.

Toujours selon les études américaines, le stress au travail reviendrait très cher, puisque son coût est évalué, uniquement aux États-Unis, à €200 milliards, en raison des soins médicaux, de l'absentéisme et de la baisse de productivité. En Europe, le stress serait également à l'origine de millions d'heures de travail perdues.

Il est maintenant scientifiquement établi que le stress se développe en trois phases[ii]:

- 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, ce 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 (oxygène, glucose, libération d'ATP...) 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. Le syndrome dépressif est franc, marqué avec des idées de suicide.

- **PHYSIOPATHOLOGIE DU STRESS**

Deux systèmes principaux interviennent dans les phases de stress:

- Le système nerveux intervient lors de la réaction d'alarme par la sécrétion de différentes hormones. La plus connue d'entre elles est l'adrénaline (groupe des catécholamines).
- Le système endocrinien donne lieu à une réponse plus lente par la sécrétion d'hormones stéroïdes telles que le cortisol et la corticostérone, la déhydroepiandrosterone, la sérotonine et d'autres monoamines, certains peptides.

L'hormone du stress, le cortisol

Depuis la définition historique de Seyle, le stress est associé à une augmentation du cortisol dans le sang. Cette découverte initiale a été vérifiée de multiples fois, dans différentes conditions sur des modèles animaux et humains.

La sécrétion de cortisol est sous la dépendance de l'ACTH antéhypophysaire. Elle présente un rythme nycthéméral, parallèle au cycle sécrétoire de l'ACTH, avec des valeurs plasmatiques maximales le matin. Dans le sang, le cortisol est en grande partie lié aux protéines, mais seule la fraction non liée est physiologiquement active. Ces deux formes sont en équilibre. Le taux sanguin du cortisol peut s'élever dans certaines circonstances telles que le stress ou la grossesse. Le cortisol est métabolisé dans le foie puis excrété dans l'urine.

Le cortisol est indispensable à la vie. Il contrôle surtout les métabolismes glucidique et protidique. Il catabolise les protéines, entraînant la libération dans la circulation d'acides aminés. Il élève la glycémie (hyperglycémie) en favorisant la néoglucogenèse hépatique, et en inhibant la pénétration et/ou l'utilisation périphérique du glucose. Le cortisol agit aussi sur le métabolisme des lipides. Il provoque une redistribution centripète de la masse graisseuse par stimulation de la lipolyse dans les membres et de la lipogenèse dans un type particulier de tissu adipeux, le tissu adipeux brun[iii].

Sur un plan biochimique, le précurseur métabolique du cortisol est le cholestérol, à travers de nombreuses étapes, associées à des activités enzymatiques spécifiques dont la plus connue est générée par le P-450.

A long terme, une sécrétion élevée de cortisol entraîne des effets secondaires importants qui pourraient être une diminution des performances de mémorisation et d'apprentissage. En effet, des études sur l'animal et sur l'homme (sujet âgé, malades touchés par la maladie de Cushing, malades mentaux, malades souffrant de la maladie d'Alzheimer) montrent une corrélation négative entre la concentration de cortisol dans le sang et des épreuves d'apprentissages et de mémorisation. La structure cérébrale qui serrait fragilisée par le cortisol est l'hypothalamus.

D'autre part, il a été montré que le cortisol interfère avec les structures et les fonctions de l'hippocampe, en provoquant une certaine atrophie au niveau des dendrites des neurones, une altération des neurones pyramidaux et des interférences avec les activités des terminaisons nerveuses (les synapses)[iv]. Il est possible d'émettre l'hypothèse que ces altérations sont basées sur des modifications de la nature des acides gras constituants les membranes biologiques, en particulier celles des neurones et de leurs terminaisons nerveuses. Cette hypothèse a précisément été vérifiée positivement dans les travaux de l'équipe Yehuda, qui constituent la base de la formulation de NOSTRESS.

Des données cliniques mettent clairement en évidence chez l'homme une relation entre le stress et les niveaux de cortisol. Une étude américaine menée sur les soldats effectuant des stages d'entraînement à la survie montre de profondes modifications hormonales, et notamment des niveaux sanguins de cortisol[v]. Une autre étude réalisée sur des employés de banque participant à un séminaire de formation et devant réaliser une présentation en public montre des taux urinaires de cortisol significativement augmentés avant et après la prise de parole[vi].

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. A long terme, les effets sont néfastes voire désastreux, car ils épuisent l'organisme, le rendent vulnérable aux maladies[vii] et produisent des altérations neuronales (perte de mémoire)[viii].

Accélération du vieillissement

On admet en général qu'un stress excessif contribue à accélérer le processus de vieillissement. Le stress produit une élévation de la pression artérielle et stimule le métabolisme des graisses, tandis que les fonctions des systèmes digestif et immunitaire sont au contraire réduites par le stress. Lorsqu'ils se prolongent, les effets du stress contribuent à l'apparition de troubles cardio-vasculaires, d'attaques cardiaques, d'ulcères et diminuent en général la résistance de l'organisme à la maladie. On peut donc admettre que de ce point de vue, le stress accélérerait le processus de vieillissement. Très récemment, la nature des interactions physiologiques exactes entre stress et vieillissement a pu être précisé. Des recherches ont montré que si des rats âgés peuvent développer une réponse au stress tout à fait comparable à celle de jeunes rats, ils ne peuvent cependant pas l'interrompre aussi rapidement. Ainsi, les effets néfastes du stress persistent plus longtemps chez les animaux âgés que chez les animaux jeunes.

Les différences observées entre les animaux jeunes et âgés s'expliquent par un fonctionnement différent des mécanismes de rétrocontrôle négatifs intervenant dans la réponse du stress. Comme cela a été mentionné précédemment, lorsqu'un rat est soumis au stress, son taux circulant de cortisol

augmente fortement. Au niveau du cerveau, le cortisol stimule l'activité de cellules spécialisées situées dans la région de l'hippocampe, conduisant à une inhibition de la sécrétion du facteur de libération de l'adrénocorticotrophine (CRH) par l'hypothalamus. Cette baisse de sécrétion de la CRH aboutit à une diminution de la libération d'ACTH par l'hypophyse, qui conduit elle-même à un arrêt de la production de cortisol par le cortex des glandes surrénales. Au cours du vieillissement, les rats perdent les cellules de l'hippocampe impliquées dans ces mécanismes de régulation négative. Apparemment, le cortisol contribue à la disparition de ces cellules, de telle sorte que plus les animaux sont soumis au stress, plus cette perte de cellules est importante. Un stress excessif aboutirait donc à faire plus rapidement disparaître ce système régulateur de contrôle négatif qui protège l'organisme en évitant la persistance des effets délétères du stress. Ainsi, l'existence d'une similitude entre les effets du stress et ceux du vieillissement est à l'heure actuelle admise chez l'homme[ix].

Induction de l'immunomodulation

Les scientifiques disposent maintenant d'une vaste littérature montrant que le stress d'origine psychologique peut être à l'origine d'une modulation de plusieurs aspects de la réponse cellulaire immunitaire[x]. En effet, la communication entre le système nerveux central et le système immunitaire a lieu grâce à des signaux impliquant les systèmes nerveux, endocrines et immunitaires. Le stress perturberait le système immunitaire en interrompant ces signaux. Au niveau moléculaire, la fonction immunitaire utilise des médiateurs tels que les cytokines. Ces dernières ont pour but de stimuler la libération cellulaire de composés impliqués dans la réaction inflammatoire. La réponse inflammatoire est essentielle dans les mécanismes de défenses de l'organisme contre les infections. Les modifications hormonales induites par le stress sont responsables d'une altération de la synthèse et de la libération de cytokines par les leucocytes. Ces mécanismes devraient permettre de mieux comprendre le rôle du stress dans l'apparition de maladies comme les infections, l'asthme, les rhumatismes, la sclérose, le psoriasis et certains cancers.

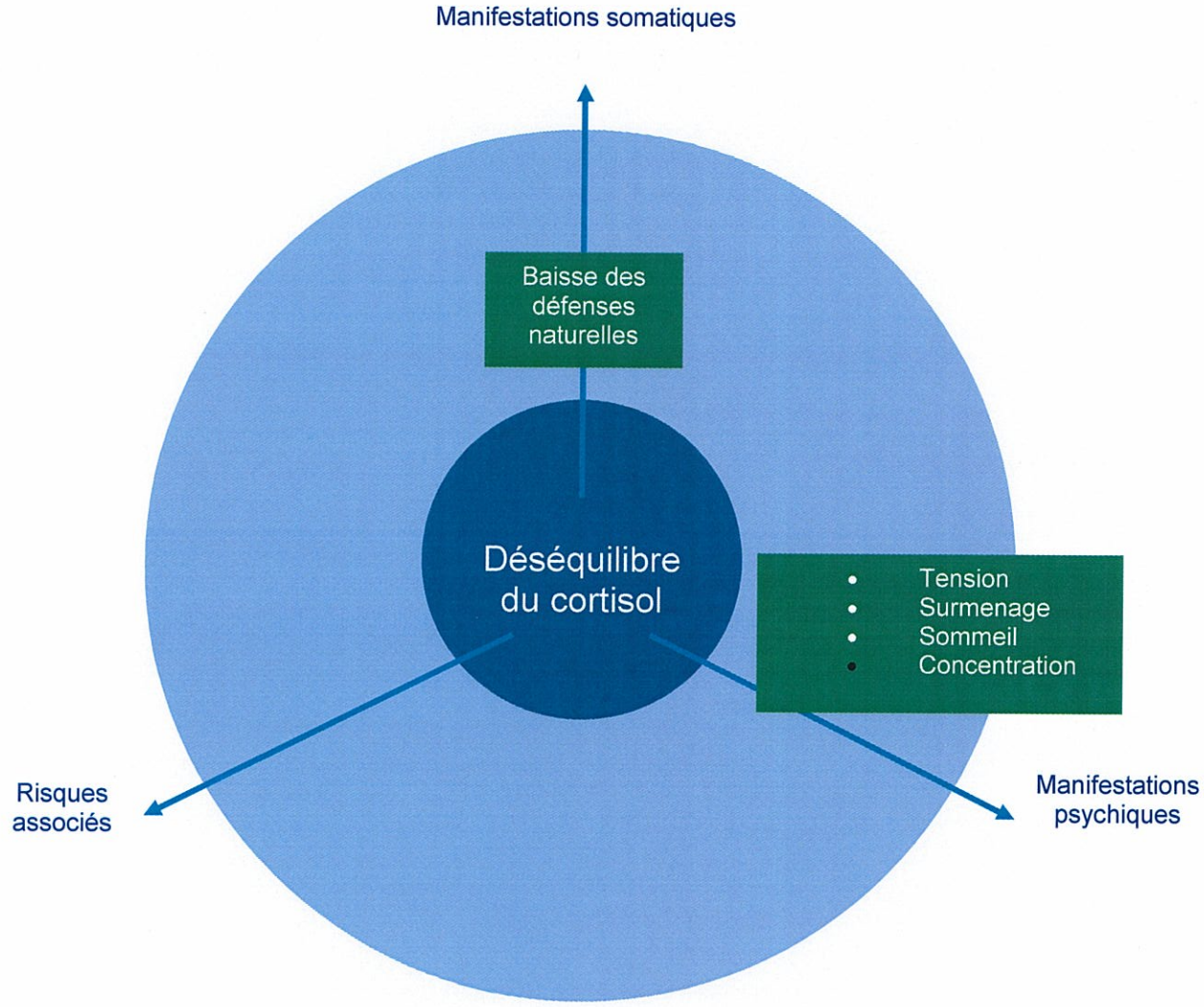
Rôle des acides gras

Le stress et les corticoïdes modifient le métabolisme des acides gras, et réciproquement. Etant donné le cadre de l'alimentation actuelle, un équilibre au niveau des quantités relatives entre les acides gras Ω6 et Ω3 ne peut être obtenu qu'en augmentant les acides gras Ω3. Il convient toutefois de retenir que la grande majorité des travaux traitant des acides gras poly-insaturés et du stress concernent le stress oxydatif. Cependant, le stress dans son sens physiologique peut générer des dérivés oxydés, et donc induire un véritable stress oxydatif au niveau cellulaire et biochimique. Ceci pourrait être particulièrement vrai au niveau de la biochimie de l'endothélium vasculaire, mais aussi de sa physiologie telle que sa constriction et sa dilatation. Les facteurs nutritionnels qui interviennent à ce niveau sont les acides gras (spécifiquement les acides Ω3 sur le plan de la prévention et du traitement), les anti-oxydants (notamment les vitamines C et E), l'acide folique et la L-arginine.

Une étude montre qu'une préparation particulière d'acides gras Ω3, prévient un certain nombre de manifestations du stress chronique chez le rat, comme la perte de poids du corps et de quelques organes, le contenu en vitamine C de la glande surrénale, l'ulcération gastrique. Les acides gras Ω3 pourraient augmenter la réponse β-adrénergique du foie et augmenter la gluconéogénèse en réponse au stress. Le stress, comme le vieillissement, et bien évidemment la qualité de l'alimentation, perturbent l'équilibre entre les acides gras Ω3 et les acides gras Ω6 dans le muscle cardiaque. Au niveau cérébral, l'absorption de fortes quantités d'acide linoléique est positivement liée avec une diminution des performances cognitives, c'est l'inverse avec l'huile de poisson.

- **LES MECANISMES PHYSIOLOGIQUES**

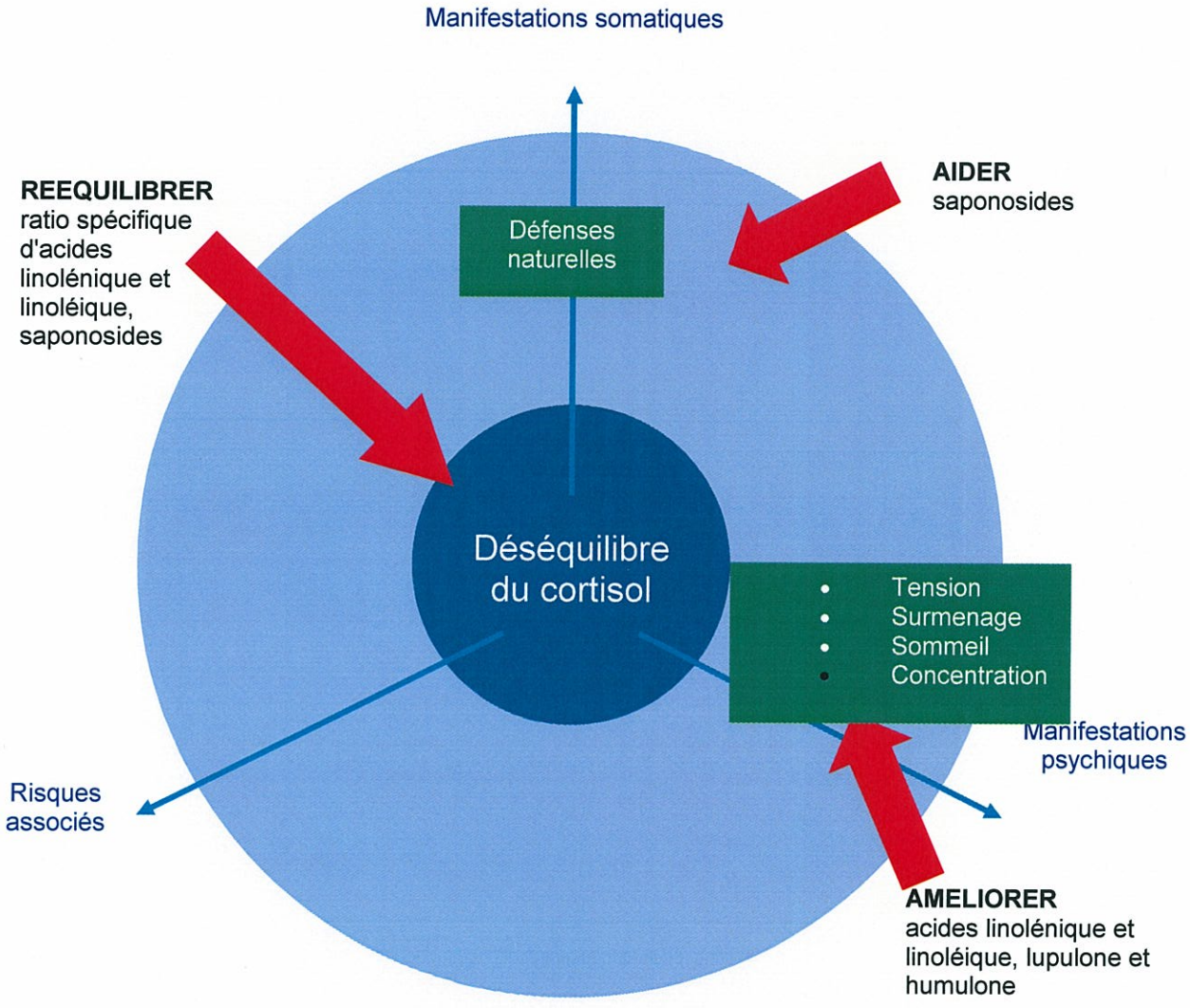
Le schéma de la physiologique du stress est le suivant :



- **DEFINITION DU CONCEPT NOSTRESS**

NOSTRESS capsules apporte la sérénité lors de troubles et déséquilibres engendrés par les situations de stress de la vie quotidienne.

NOSTRESS associe des actifs naturels ayant trois effets simultanés: rééquilibrer les médiateurs du stress (cortisol), améliorer le sommeil et les performances intellectuelles (perte de mémoire, tension et surmenage), aider les défenses naturelles de l'organisme. NOSTRESS est la réponse naturelle, complète et prouvée aux situations de stress de la vie quotidienne.



- **DONNEES BIBLIOGRAPHIQUES**

Acides linoléique et linolénique

▪ Généralités

Plusieurs travaux montrent une relation entre le cortisol et les acides gras. 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 leucotriènes[xi]. En revanche, l'addition d'huile de poisson à un régime alimentaire normal ne modifie pas significativement le glucose, le glucagon, l'insuline et le cortisol[xii]. Incidemment, en expérience animale, le stress psychosomatique influe sur le métabolisme lipidique du fœtus[xiii].

En cas de stress sévère, comme la brûlure, une intervention nutritionnelle au niveau des acides gras module la teneur en globuline liant le cortisol et la concentration sérique de cortisol libre[xiv].

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 Ω6, mais pas des acides gras Ω3[xv]. Les travaux de Yehuda sur ces composés en particulier la publication de 2000 sont décrits plus en avant dans ce mémoire.

Les interrelations entre les acides gras poly-insaturés et les hormones stéroïdes sont complexes, mais évidentes. L'acide linoléique, associé à l'acide α-linolénique, 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 Ω6 dans le plasma (mais pas les acides gras Ω3). Les acides gras poly-insaturés, en particulier l'acide linoléique, limitent l'altération de la muqueuse gastrique expérimentale[xvi]. L'hydrocortisone, c'est-à-dire un corticoïde, induit une diminution de la conversion de l'acide linoléique en acide y-linolénique, et de l'acide 20:3 en acide arachidonique[xvii]. L'hypohysectomie altère la composition en acides gras du foie en diminuant l'acide arachidonique et en augmentant l'acide linoléique[xviii]. Par ailleurs, les acides gras constituent des régulateurs de la sécrétion d'aldostérone[xix].

▪ Optimisation du ratio (acides linolénique et linoléique)

L'efficacité du mélange d'acide linoléique et d'acide α-linolénique (dénommé SR-3 par les chercheurs qui l'ont découvert, formé d'acides gras libres, c'est-à-dire non estérifiés) a été démontré 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 de 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 Ω3 et Ω6, 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 durés 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'apprentissages, 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 de stress, et éviter certaines de ses conséquences néfastes.

En expérimentation clinique humaine, les résultats sont spectaculaires. En effet, l'efficacité du mélange d'acides gras a été testée pendant 4 semaines sur 60 patients atteints de la maladie d'Alzheimer, 40 autres patients recevant un placebo. Une batterie de 12 tests, validés, a été mise à profit. Les résultats montrent clairement, entre autres, une amélioration de l'humeur, de l'appétit, de la mémoire à court terme, de l'autonomie, de la qualité du sommeil. Les effets indésirables sont rares. La relation entre la capacité d'apprentissage et le cortisol a été mise en évidence dans divers travaux montrant que les niveaux de cortisol augmentent chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer[xx]. D'autres auteurs rappellent que l'on remarque des niveaux d'interleukine IL-6 augmentés, substance à son tour corrélée avec une situation de stress et un taux élevé de cortisol. C'est grâce à cette base scientifique que, Yehuda et son équipe ont pu mettre en évidence les propriétés expérimentales très intéressantes des acides linoléique et α linolénique sur la régulation des taux de cortisol[xxi].

Les travaux de Yehuda assurent le socle scientifique de NOSTRESS. Ils ont été réalisés en expérimentation animale et à l'occasion d'essais cliniques chez l'homme. Leur base repose sur la découverte qu'un mélange d'acides linoléique et α-linolénique dans une proportion de 1 sur 4 est actif.

Il est donc clairement établi que le ratio SR-3 est optimisé et validé par des preuves physiologiques et cliniques d'efficacité.

- **Déficit d'apprentissage provoqué par le stress**

Un mélange d'acides gras poly-insaturés (sous forme libre non-estérifiée) 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° (ce qui constitue le stress) 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, avec son association avec une augmentation du cortisol et d'autres corticostéroïdes pourraient induire de dommages au niveau de l'hippocampe et permettrait de prendre en compte le déficit cognitif. Le mélange de ces acides gras pourrait donc constituer une stratégie pour étudier les marqueurs de stress, et éviter certaines de ses conséquences néfastes.

Conditions expérimentales: rats de 1 mois (130g), 40 animaux soumis à expérimentation. Alimentation à 5,1 % de lipides, dont 18,6 % de 18:2 ω6 et de 0,08 % de 18:3 ω3. Les animaux ont reçu le SR-3 (par injection, 25 mg/kg de poids ; soit en moyenne 3,25 mg par animal) quotidiennement par voie intra-veineuse pendant 3 semaines.

Tableau. Mesure du cortisol sérique.

	Cortisol sérique (µg/100 ml)
+ cortisone	10,9
Contrôle	7,3
Stress au froid	9,9
Stress au froid + SR-3	5,9

Un rat absorbe dans son alimentation en moyenne 15 g de nourriture par jour, soit 765mg de lipides dans cette expérience, ce qui représente 142,3 mg d'acide linoléique et 0,6mg d'acide α-linolénique. Dans cette alimentation, le ratio est de 232, c'est-à-dire très haut (il existe une sub-carence en acide α-linolénique).

Tableau. Récapitulatif des quantités absorbées et injectées.

	Alimentation	**Injection**
18 :2 ω6	142,3 mg	2,6 mg
18 :3 ω3	3,6 mg	0,65 mg

Les quantités injectées sont donc plus faibles, mais la voie injectable les rend beaucoup plus efficaces.

- **Cinétiques enzymatiques des acides gras du cortex**

Des rats d'un mois environ (110 g) ont reçu une dose quotidienne pendant 4 semaines du mélange d'acides gras (2,25 mg) avec des proportions différentes d'acide linoléique et α-linolénique. Les animaux contrôles ont reçu soit une huile minérale, soit une solution salée. Le mélange (2,25 mg d'acides gras) est injecté par voie intra-péritonéale.

Tableau. Composition des terminaisons nerveuses (synaptosomes) de cortex frontal de rat.

	NaCl	Huile minérale	SR-3
22 :4 ω6	2,5	1,8	1,4
22 :6 ω3	12,5	12,3	15,5
Cholestérol	6,7	6,1	4,3

La conclusion de ce travail est que le ratio choisi dans SR-3 optimise les cinétiques enzymatiques d'utilisation des acides gras Ω3 et Ω6, permettant notamment la conversion optimale et maximale en acides gras poly-insaturés à très longues chaînes des deux familles.

- **Effets stabilisant de la membrane neuronale**

L'effet anti-convulsivant du SR-3 a été expérimenté sur 4 modèles de convulsion expérimentale :

- injection d'une seule dose de convulsivant (de pentylenetetrazole),
- injections répétées de dose sub-convulsivantes de pentylnenetetrazole,
- irritation corticale cérébrale par injection de chlorure de fer ($FeCl_3$),
- préparations de crises d'épilepsies audiogènes par traitement répété par le p-crésol.

Le traitement par le SR-3 (environ 40 mg / kg, en intra-péritonéal) a duré 4 semaines. Il a 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 durés des crises.

Tableau. Effet du SR-3 contre l'effet convulsivant du pentylenetetrazol.

	Latence aux crises	Durée de la crise	Nombre d'animaux avec des crises majeures	Nombre d'animaux avec des crises mineures
Control (NaCl)	28	637	8	8
SR-3	252	24	1	1

Dose de 50 mg/kg ; à la dose de 100 mg/kg les différences sont encore plus importantes. Les acides gras sont injectés par voie intra-péritonéale.

- **Réhabilitation des performances d'apprentissage induites**

Le SR-3 (injecté par voie intra-péritonéale) 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'apprentissages, mesurées par exemple par le test de la piscine de Morris.

- **Amélioration de la qualité de vie de patients (maladie d'Alzheimer)**

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 linolénique et linoléique (respectivement 90 mg et 409 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 Neuroscience[xxii].

L'efficacité du mélange d'acides gras a été testé 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 (diarrhées). Les malades ont reçu quotidiennement en deux prises (matin et soir) 368 mg d'acide linoléique et 92 mg d'acide α-linolénique (quantités recalculées d'après des données fournies dans la publication de Yehuda). 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 est 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 éclairement 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
Control 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.

Panax ginseng CA Meyer

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 lieux 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. Enfin les extraits de ginseng participent favorablement à l'immunostimulation. Globalement, les extraits manifestent des effets anti-hypertenseur, anti-oxydant,

anti-ulcérant (gastrique en particulier), promoteur de la synthèse du collagène, immunostimulant, anti-stress et anti-fatigue, anti-dépresseur.

Les extraits de ginseng agiraient notamment au niveau de la sensibilité de l'ensemble hypothalamus, hypophyse et glande surrénale.

Le ginseng bénéficie d'une tradition multimillénaire de lutte contre la fatigue, et contre ce qui a été dénommée récemment le stress. C'est-à-dire que ses effets toniques sont reconnus. Toutefois, il n'existe que peu d'études, en recherche expérimentale ou bien en essai clinique, montrant des effets clairs sur des voies métaboliques ou physiologiques précises.

Une étude clinique particulièrement intéressante objective l'effet spécifique du ginseng[xxiii]. 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 la vie a été mesurée par un questionnaire de 11 questions, validé par d'autres études. 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.

Tableau. Amélioration du score principal (qualité de vie).

	Multi vitamines et multi minéraux	**Multi vitamines et multi minéraux + ginseng**
Points d'amélioration	6,9	11,9 ($p<0.05$)

Par ailleurs, une préparation multi vitamine et multi minérale additionnée de ginseng permet une meilleure résistance au froid, et une récupération plus rapide après une hypothermie aiguë[xxiv].

Les extraits manifestent des effets anti-hypertenseur, anti-oxydant, anti-ulcérant (gastrique en particulier), promoteur de la synthèse du collagène, immunostimulant, anti-stress et anti-fatigue, anti-dépresseur ; les activités pharmacologiques pour le ginseng de Sibérie seraient principalement dues aux lignanes et aux glycosides iridoides[xxv].

L'activité anti-stress et anti-fatigue d'extrait de ginseng a été comparés au piracétam[xxvi] ou bien au millepertuis[xxvii]. Une étude intéressante[xxviii] 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 longévité[xxix].

Un extrait de ginseng vitaminé (majonoside-R2), évite diverses conséquences du stress sur la souris, tant sur le plan comportemental que patho physiologique (boite à conditionnement, peur conditionnée, isolation sociale). Le composé exerce une protection contre les lésions gastriques induites par le stress, restore l'activité hypnotique du phénobarbital altérée par le stress ou l'isolement social, et ceci au niveau des animaux témoins[xxx]. L'action du majonoside R2 dans la diminution de l'effet du phénobarbital sur le sommeil de la souris implique probablement des neurostéroides sur le récepteur du GABA[xxxi]. 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 souris[xxxii] ; 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 sévères[xxxiii].

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 ginseng[xxxiv]. L'axe hypothalomo-hypophysaire est concerné dans les mécanismes de stress ; les extraits de ginseng (les saponosides en l'occurrence) améliorent la sensibilité de cet axe[xxxv].

Plus précisément, le panax ginseng inhibe la 11-beta-hydroxystéroide-dehydrogénase et la catéchol-o-methyl transférase (COMT), qui catalysent la dégradation des hormones de stress en composés inactifs[xxxvi]. Les saponosides inhibent l'augmentation des corticostérones et diminuent la sérotonine et la noradrénaline cérébrale chez la souri soumis au stress thermique[xxxvii].

Il convient de noter que les extraits de ginseng (en particulier les ginsénosides Rb1 et Rg2) 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.

L'acétate de prednisone augmente les lipides sanguins, les triglycérides, le cholestérol et diminue le cortisol ; ce qui est inhibé par les extraits de ginseng ; les agents actifs sont divers ginsénosides (Rb2, Rc, Rd, Re, Rg-1, F3, F2, Rg2, 20(R)-Rg2 et Rh1[xxxviii]). L'extrait G115 exerce une activité anti-oxydante sur le foie après une activité physique épuisante[xxxix].

L'effet anti-oxydant et protecteur de l'endothélium d'organes (en particulier des poumons, des reins du cœur et des corps caverneux) du ginseng pourrait être du à un effet pharmacologique au niveau du NO[xl].

L'effet anti-stress induit une diminution de la tolérance à la morphine chez la souris stressée[xli] ; l'effet analgésique de certains opioïdes, comme la morphine, sont bloqués partiellement par le ginseng de manière non-opioïde ; ce qui permet de penser que le ginseng pourrait être utilisé en clinique pour prévenir l'abus de psychostimulants.

Les saponosides et les ginsenosides (les composés Rb1 et Rg1) exercent un effet protecteur sur les neurones de la moelle épinière in vitro[xlii]. Les extraits de ginseng pourraient exercer un effet bénéfique préventif et même thérapeutique lors des incidents du à la reperfusion après ischémie cérébrale[xliii] ; les saponosides et particulièrement le majonoside R2 diminue la peroxydation lipidique au niveau du cerveau de souris induite par le stress psychologique[xliv].

Il existe des différences importantes selon les régions de culture et les variétés : ce qui est manifeste quand sont comparés le pseudo-ginseng d'Inde et le ginseng de Corée.

Bien évidemment, le ginseng contenant des substances actives présentant un certain effet pharmacologique, le risque toxicologique n'est pas à négliger, d'ou l'intérêt des compositions standardisées. De multiples préparations de ginseng son officiellement autorisées en Chine[xlv].

Humulus lupulus

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 de houblon (*Humulus lupulus*) ont montré des activités antispasmodiques sur différentes préparations de muscles lisses isolés[xlvi]. D'autres auteurs rapportent les propriétés sédatives de ces extraits, principalement dues à un composé (2-methyl-3-buten-2-ol). Il semble par ailleurs que ce composé soit synthétisé in vivo à partir d'autres composés présents dans les extraits de houblon[xlvii].

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 benzo-diazépines pour traiter les troubles du sommeil non chroniques et non d'origine clairement psychiatrique ; ce qui améliore la qualité de la 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-encéphalogramme[xlviii].

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 équipe[xlix] 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 avec de l'éther. L'extrait alcoolique a montré un effet tranquillisant situé entre la préparation aqueuse et l'extrait à l'éther.

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

Le houblon est considéré comme un supplément alimentaire utilisé pour lutter contre la dépression, l'anxiété, les troubles du sommeil ; de ce fait des précautions doivent être observées[li].

Une étude, assez ancienne montre l'action anti-spasmodique du houblon ; ce qui est repris en étudiant sa pharmaco-cinétique basée sur son effet tranquillisant[lii].

Déjà mis à profit pour traiter les troubles du sommeil[liii], en mélange avec des extraits de valériane, le houblon constitue une alternative intéressante par rapport aux benzodiazépines[liv]. Les substances à effet sédatif et hypnotique ont été recherchées[lv] ; la question est reste de savoir si la combinaison de valériane et de houblon dans une optique sédative et hypnotique fait partie d'une thérapie moderne[lvi]. Une étude randomisée, en double aveugle, montre que ce mélange de valériane et de houblon, utilisé à dose appropriée, constitue une alternative sérieuse aux benzo-diazémines pour traiter les troubles du sommeil non chroniques et non d'origine clairement psychiatrique ; ce qui améliore la qualité de la vie mesurée par des tests psychométriques, des échelles d'analyses psycho-pathologiques, des questionnaires sur la qualité du sommeil[lvii]. L'effet peut même être objectivé au niveau de l'électro-encéphalogramme[lviii].

- **ETUDE D'EFFICACITE NOSTRESS**

Les Laboratoires Robert Schwartz ont initié (septembre 2002) une étude chez l'homme afin de connaître précisément l'efficacité de NOSTRESS dans l'amélioration des troubles et déséquilibres engendrés par les situations de stress dans la vie quotidienne. Cette étude a été menée par des médecins généralistes.

Résumé de l'étude

Type d'étude	Etude sans bénéfice individuel direct
Titre	Evaluation de l'efficacité de NOSTRESS sur les signes du stress
Promoteur	Laboratoires Robert Schwartz
Objectifs	Etudier l'efficacité de NOSTRESS sur les signes du stress (comportement, sommeil, mémoire)
Plan expérimental	Etude pilote en ouvert d'une durée de 1 mois
Critère d'évaluation	Le critère principal d'évaluation est une amélioration physiologique globale de l'état général de stress (comportement, sommeil, mémoire) à 1 mois grâce à une échelle d'évaluation complétée par le médecin et le sujet
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).

Méthodologie de l'étude

NOSTRESS associe des actifs naturels qui sont:

- un ratio spécifique d'acides linolénique et linoléique (*Juglans regia*) pour rééquilibrer les médiateurs du stress (cortisol), améliorer le sommeil et les performances intellectuelles,
- des saponosides (*Panax CA Meyer*) pour aider les défenses naturelles de l'organisme,
- de l'humulone et de la lupulone (*Humulus lupulus*) pour améliorer le sommeil.

L'efficacité de NOSTRESS a été évaluée en utilisant un questionnaire permettant de qualifier et de quantifier le type de stress ressenti par le patient selon l'échelle de Spielberger. Développée à partir de 1969, cette échelle a été validée et étalonnée sur plus de 6000 personnes (étudiants, patients, prisonniers) et représente l'une des échelles d'auto évaluation les plus utilisées. Elle se compose de

deux parties séparées évaluant de façon indépendante l'anxiété-trait et l'anxiété-état et comprenant chacune 20 items gradués en quatre degrés en fonction de leur intensité ou de leur fréquence. L'échelle d'anxiété-trait est surtout utilisée pour l'évaluation des caractéristiques anxieuses de la personnalité tandis que l'échelle d'anxiété-état permet la mesure des modifications induites par diverses situations expérimentales.

L'utilisation de l'échelle de Spielberger est pertinente pour mesurer le stress car sa composante anxiété-état fournit des scores élevés dans ce type de situation. De plus, cette échelle a été largement validée et est une des échelles de référence dans la mesure du stress.

La méthodologie retenue dans l'étude consistait pour le médecin à remplir un questionnaire et ainsi coter selon l'intensité trois rubriques correspondant à l'état psychologique de son patient:

- 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

Puis, le sujet était invité à remplir lui-même une seconde partie comprenant 36 items, que l'on peut également regrouper sous les trois états principaux: comportement, sommeil et plaintes somatiques.

Tableau. Liste des items à coter par le patient.

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 évènements 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

Principaux résultats

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

Analyse du questionnaire médecin

La variable étudiée est la réponse à 3 items 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 sujets lors de 3 visites (J0, J20, J30) ont été calculées.