

L a b o r a t o i r e s
R o b e r t S c h w a r t z

NOSTRESS®

Elaboré par les Laboratoires Robert Schwartz, spécialistes du stress, Nostress est un concept scientifique novateur 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.

DOSSIER SCIENTIFIQUE

Sommaire

1. Présentation de Nostress	4
2. Définition du stress	5
3. Notions d'épidémiologie.....	6
4. Les trois phases du stress	7
5. Physiopathologie du stress	8
5.1. Les hormones du stress	8
5.2. Les mécanismes pharmacologiques	10
6. Expression clinique.....	11
6.1. Stress et vieillissement	11
6.2. Le stress inducteur de l'immunomodulation	12
7. Définition du concept Nostress	13
8. Nostress et les hormones du stress.....	14
8.1. Acides linoléique et linoléique.....	14
8.1.1. Pharmacologie	14
8.1.2. Etude clinique.....	16
8.2. Saponosides.....	18
8.2.1. Pharmacologie	18
8.2.2. Etude clinique.....	20
9. Nostress et l'immunostimulation	22
10. Nostress et l'action calmante	23
11. Conclusion.....	24
12. Bibliographie.....	25

1. Présentation de Nostress

Nostress est un complément alimentaire disponible sous la forme d'une boîte contenant 3 blisters de 20 capsules molles chacun. La posologie journalière est de 2 capsules. Une boîte Nostress permet donc un mois de traitement.

Nostress associe des actifs naturels qui sont:

- un ratio spécifique d'acides linolénique et linoléique (*Juglans regia*) pour rééquilibrer les hormones du stress (cortisol), améliorer le sommeil et les performances intellectuelles (perte de mémoire, agressivité et nervosité),
- des saponosides (*Panax japonicus*) pour stimuler les défenses naturelles de l'organisme,
- de l'humulone et de la lupulone (*Strobuli lupuli*) pour améliorer le sommeil et les performances intellectuelles (agressivité et nervosité).

Nostress est conseillé dans les troubles et déséquilibres engendrés par le stress de la vie quotidienne et plus particulièrement dans les cas suivants :

- Les modifications du comportement telles que la nervosité, l'agressivité, l'angoisse, des signes précurseurs de déprime, une diminution des performances intellectuelles
- Les troubles du sommeil
- Une diminution des défenses immunitaires conduisant à une sensibilité accrue aux infections
- Des signes physiques tels que par exemple une tension musculaire très forte, des maux de tête et des migraines fréquentes, un transit intestinal perturbé (spasmes et douleurs).

Les actifs de Nostress ont été testé en milieu hospitalier et universitaire (Boston University et Bar Ilan University). Les résultats montrent une très forte amélioration de l'agressivité et de la nervosité, des troubles de la mémoire et du sommeil après un mois de traitement.

Ainsi, Nostress est la seule réponse naturelle, complète et prouvée au stress de la vie quotidienne.

Le nom « Nostress » est protégé par un dépôt de marque, la composition du produit et ses revendications d'activités sont couvertes par un brevet. Nostress est un produit nutraceutique destiné à être commercialisé en pharmacie. Nostress est fabriqué selon les normes les plus exigeantes des Good Manufacturing Practices réservées à la pharmacie.

2. Définition 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'ils existe des épisodes de la vie pendant lesquels les patients reconnaissent être plus stressés qu'à d'autres¹.

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, mais aussi une 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, etc.).

3. Notions d'épidémiologie

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 provoque un très grand nombre de maladies, et, dans certains pays, il serait même mortel : c'est le cas, par exemple, au Japon, où le syndrome d'épuisement nerveux semblable à notre stress s'appelle 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, 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 de dollars par an, soit approximativement 1 000 milliards de francs, 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.

4. Les trois phases du stress

Il est maintenant scientifiquement établi que le stress se développe en trois phases, qui sont ²:

- 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, surtout vers sa périphérie, 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.

5. Physiopathologie du stress

Deux systèmes principaux interviennent dans les phases de stress décrites ci-dessus :

- Le système nerveux intervient lors de la réaction d'alarme par une 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 déhydroépiandrosterone, la sérotonine et d'autres monoamines, certains peptides.

5.1. Les hormones du stress

La première réponse au stress est une réponse de type endocrine par l'intermédiaire du cortisol. Ces niveaux élevés de cortisol ont été mis en relation avec des pathologies telles que des troubles et modifications de l'humeur, voire des troubles mentaux. Il est en revanche moins clair scientifiquement si ces niveaux élevés de cortisol accentuent les pathologies dépressives. Des expérimentations récentes et des faits cliniques montrent que les concentrations élevées de cortisol provoquent des altérations cérébrales³. Ainsi, de telles concentrations sembleraient agir au niveau de l'hippocampe et impliquer les mécanismes de l'humeur (dommages au niveau des neurones). Il est également possible que le cortisol produise des altérations d'autres parties du cerveau et affecte cette fois les mécanismes de la mémorisation (déficits cognitifs).

Une situation de stress telle qu'une hypoglycémie, la peur, la douleur, un exercice physique violent, une infection... entraîne des modifications des taux sanguins de cortisol, de cortisone, de sérotonine et d'autres médiateurs du stress. Le mécanisme décrit (voir schéma) montre clairement que le stress initie la synthèse d'une hormone appelée l'ACTH au niveau cérébral *Anterior pituitary*. Cette hormone rejoint la *zone fasciculata* pour donner lieu à la sécrétion de cortisol⁴, de cortisone et de déhydroépiandrosterone⁵.

Le cortisol est indispensable à l'homme car il permet à l'organisme de réagir de façon optimale à une situation de stress. En effet, le cortisol stimule la formation de glycogène par foie (étape préliminaire à la formation d'ATP, l'énergie cellulaire), réduit les réserves de protéines dans les cellules (les protéines seront dégradées en acides aminés, puis en carbohydrates, puis en glycogène), et enfin rend les acides gras disponibles pour une utilisation métabolique.

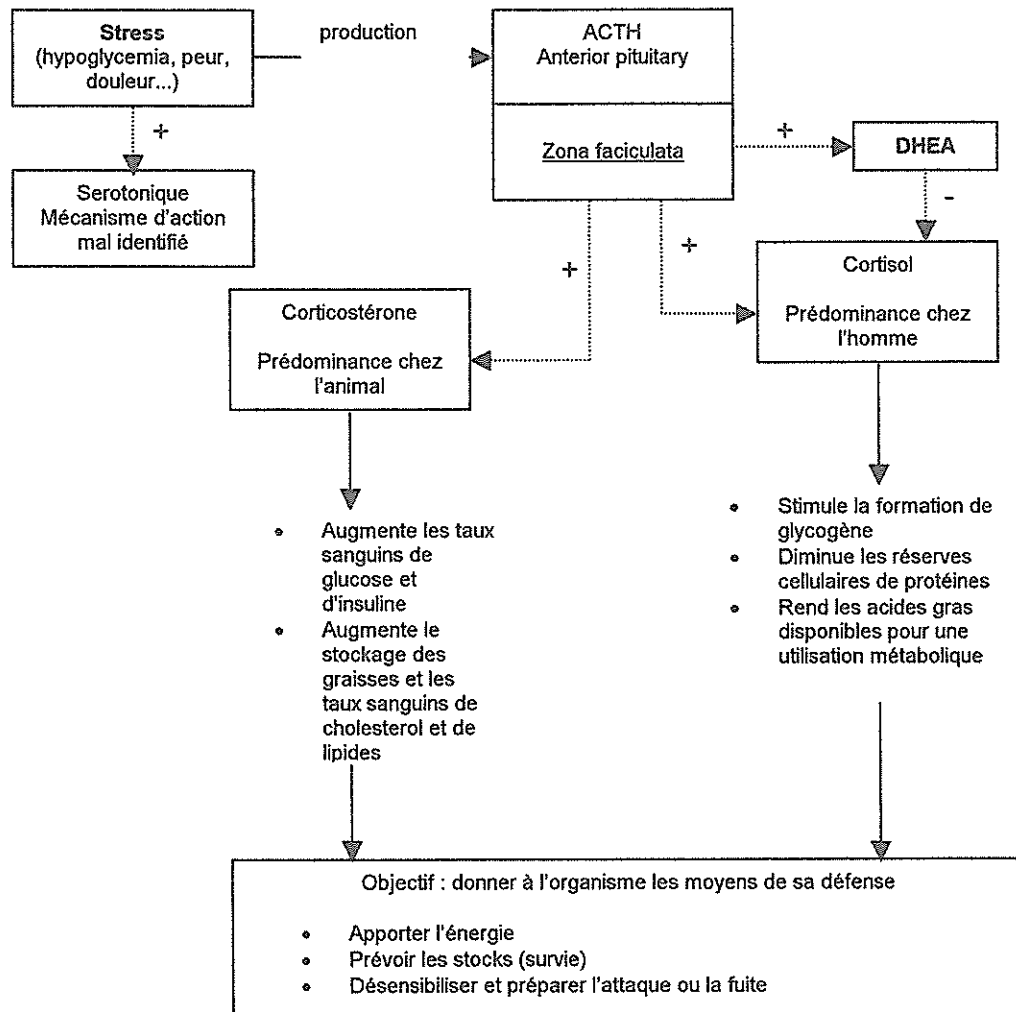
Des données cliniques mettent clairement en évidence chez l'homme une relation entre le stress et les niveaux de cortisol. Une étude américaine menée sur les soldats effectuant des stages d'entraînement à la survie montre de profondes modifications hormonales, et notamment des niveaux sanguins de cortisol⁶. 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 parole⁷.

Une autre hormone est sécrétée sous l'influence de l'ACTH : la corticostérone. La prédominance de cette hormone en situation de stress chez l'animal⁸ explique vraisemblablement pourquoi les études sur des plantes comme le ginseng ont concentré leurs observations sur cette substance. Il y a néanmoins des études mentionnant la relation stress – corticostérone chez certains type de patients⁹. La corticostérone régule la conversion des acides aminés en carbohydrate et glycogène, produisant une élévation des taux sanguins de glucose et d'insuline. Elle est responsable également d'une augmentation du stockage des graisses, des taux sanguins de cholestérol et de lipides. Enfin, la particularité de la corticostérone est de posséder une action anti-inflammatoire et anti-allergique (groupe des corticostéroïdes). Dans ce cas également, l'objectif est de donner à l'organisme les moyens de sa défense en stockant de l'énergie, des « matières premières pour une survie éventuelle » et en « désensibilisant l'organisme à l'agression telle que la douleur par exemple ».

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 maladies¹⁰ et produisent des altérations neuronales (perte de mémoire)¹¹.

5.2. Les mécanismes pharmacologiques

Le schéma de la physiopathologie du stress est le suivant :



6. Expression clinique

Les effets du stress sur le système cardio-vasculaire et les processus de mémorisation ont été précédemment largement évoqués. D'autres effets au niveau du vieillissement, du cancer et du système immunitaire sont également mentionnés.

6.1. Stress et 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 du système 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 argumentée. 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 serait 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'homme¹².

6.2. Le stress inducteur 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 immunitaire¹³. 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.

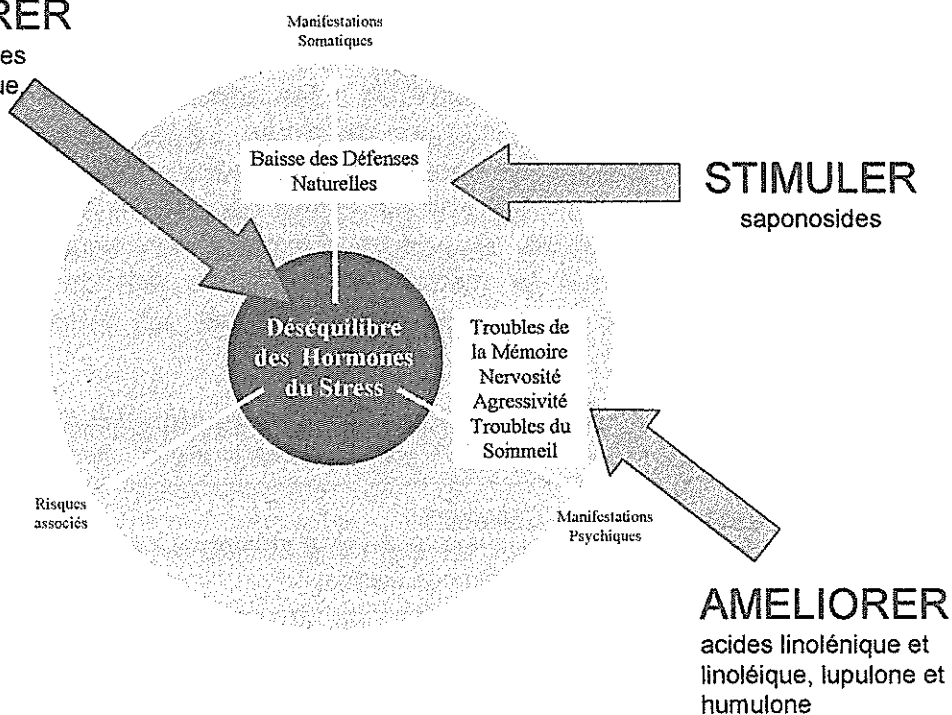
7. Définition du concept Nostress

Nostress capsules, élaboré par les Laboratoires Robert Schwartz, spécialistes du stress, 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. Nostress est la seule réponse naturelle, complète et prouvée au stress de la vie quotidienne.

REEQUILIBRER

ratio spécifique d'acides
linoléique et linolénique
saponosides



8. Nostress et les hormones du stress

8.1. Acides linoléique et linolénique

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'Alzheimer¹⁴. 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. Grâce à cette base scientifique, Yehuda et son équipe ont pu mettre en évidence les propriétés expérimentales très intéressantes des acides linoléique et alpha linolénique sur la régulation des taux de cortisol¹⁵.

8.1.1. Pharmacologie

Une composition de ces deux substances a été administrée pendant trois semaines à des rats que l'on a placés en situation de stress. Le test consiste à faire nager un rat dans une solution opaque. La seule possibilité qui s'offre à lui est une plate forme immergée sous l'eau qu'il ne peut voir. Le temps nécessaire à l'animal pour rejoindre la plate forme est enregistré. Au cours d'expériences successives, la capacité d'apprentissage de l'animal (à mémoriser l'emplacement de la plate forme) est étudiée. La situation de stress est provoquée par un refroidissement de l'eau (expériences 10°C et 20°C).

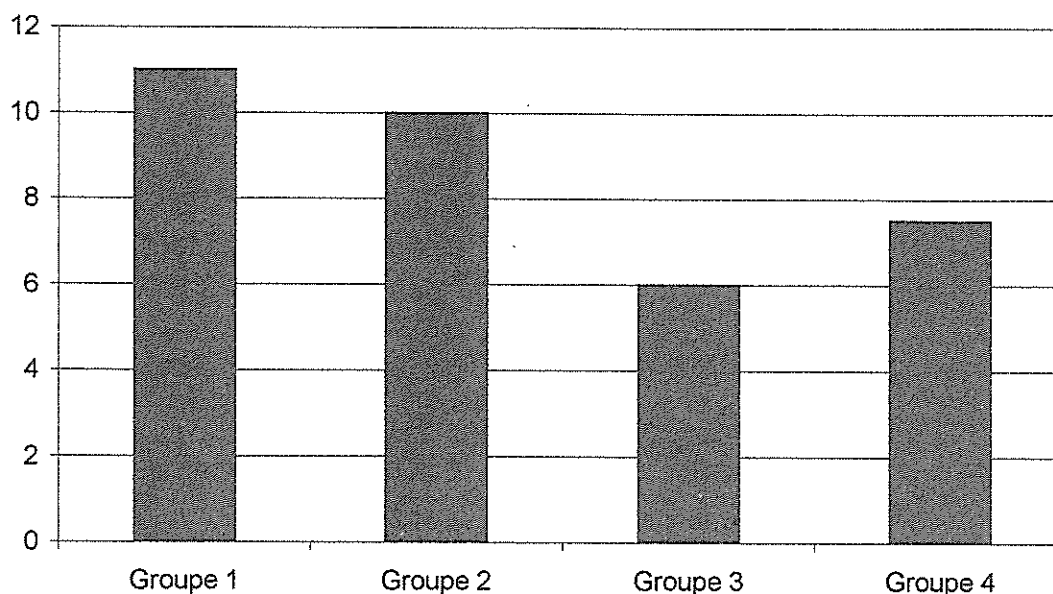
Les 40 rats ont été divisés en 4 groupes selon le schéma suivant :

<u>Groupe</u>	<u>Température</u>	<u>Traitement</u>
1	20°C	Injection de cortisol
2	10°C	0,9% NaCl
3	10°C	3 semaine traitement acides linoléique et linolénique
4	20°C	0,9% NaCl

Le temps pour rejoindre la plate forme ainsi que les niveaux sanguins de cortisol et cholestérol ont été mesurés. Le groupe 4 est le groupe témoin puisque les rats ne sont ni traités, ni placés en condition de stress. Le groupe permet d'évaluer l'impact du cortisol en condition normale, les groupes 2 et 3 sont utilisés pour comparer l'efficacité du traitement.

Le graphe ci-dessous présente en mmol/l la concentration sanguine de cortisol. On remarque que le niveau de cortisol est élevé dans les groupe 1 (injection de cortisol) et 2 (situation de stress induite par une eau froide). Dans le groupe 3, qui présente les mêmes caractéristiques en terme de stress que le groupe 2, le niveau de cortisol est très inférieur, ceci étant statistiquement significatif ($p < 0,001$).

Figure : effet des divers traitements sur le niveau sanguin de cortisol en mmol/l. Les colonnes représentent la moyenne de chaque groupe expérimental.



Les auteurs concluent qu'une telle association de substances pourrait présenter une alternative intéressante dans la modulation des effets du stress.

D'autres études chez l'animal ont permis de préciser les points suivants :

- Il ne semble pas que la quantité d'acide linoléique et linolénique influe sur les résultats des études chez l'animal (par exemple sur les capacités de mémorisation) ;
- C'est le ratio entre les deux acides qui influe sur les tests pharmacologiques et cliniques ;
- Ce ratio particulier semble avoir un effet bénéfique au niveau de la biodisponibilité cérébrale des principes actifs et des effets au niveau du système nerveux central (action neuro-pharmacologique et sur le comportement) ;
- Parmi plusieurs ratios testés, le ratio ¼ acide linolénique ($\Omega 3$) / acide linoléique ($\Omega 6$) a les effets thérapeutiques les plus marqués sur la thermorégulation, les capacités de mémorisation et la résistance à la douleur chez le rat ;
- Des études non publiées ont montré que ce ratio est capable de traverser la barrière hémato-encéphalique ;
- Ce ratio augmente la fluidité membranaire ainsi que les niveaux d'acides gras polyinsaturés au niveau du cortex. Il faut noter qu'une fluidité optimale de la membrane cellulaire est essentielle pour le fonctionnement du système nerveux.

8.1.2. Etude clinique

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 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 Neuroscience¹⁶.

Les principales caractéristiques de l'étude sont les suivantes :

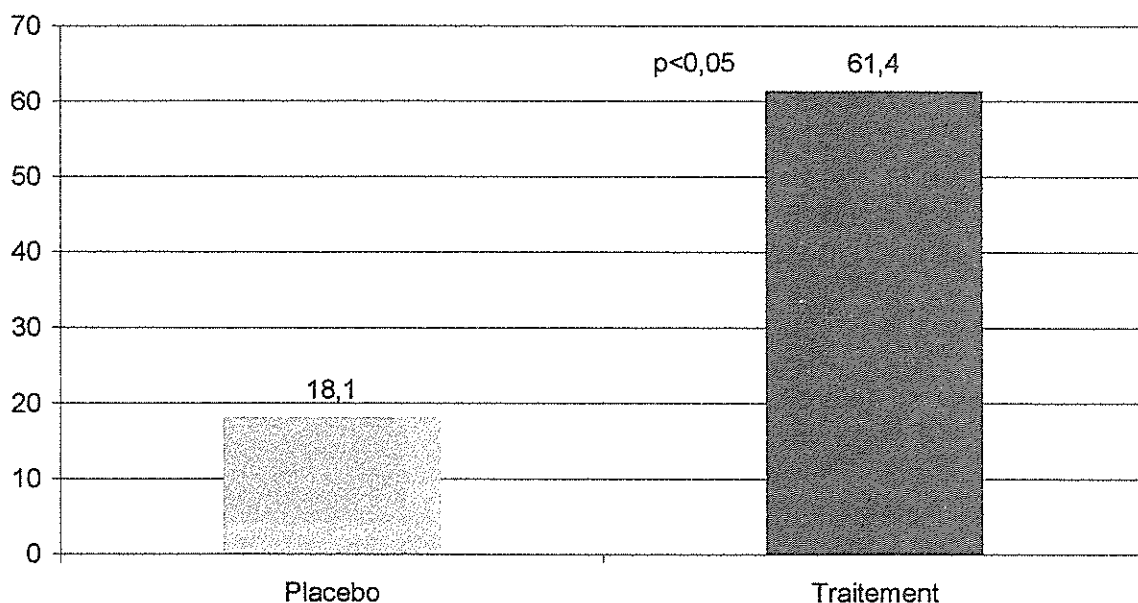
- Etude en double aveugle contre placebo chez des patients atteints de maladie d'Alzheimer pendant 1 mois. L'étude est conforme aux règles de Bonne Pratique Clinique (BPC) ;
- L'étude a été réalisée sur 100 patients, 21 femmes et 79 hommes ;
- Les principaux résultats sont exprimés en pourcentage d'amélioration avant et après traitement dans chaque groupe de patient.

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 clairement et transmettre ses idées ?) ;

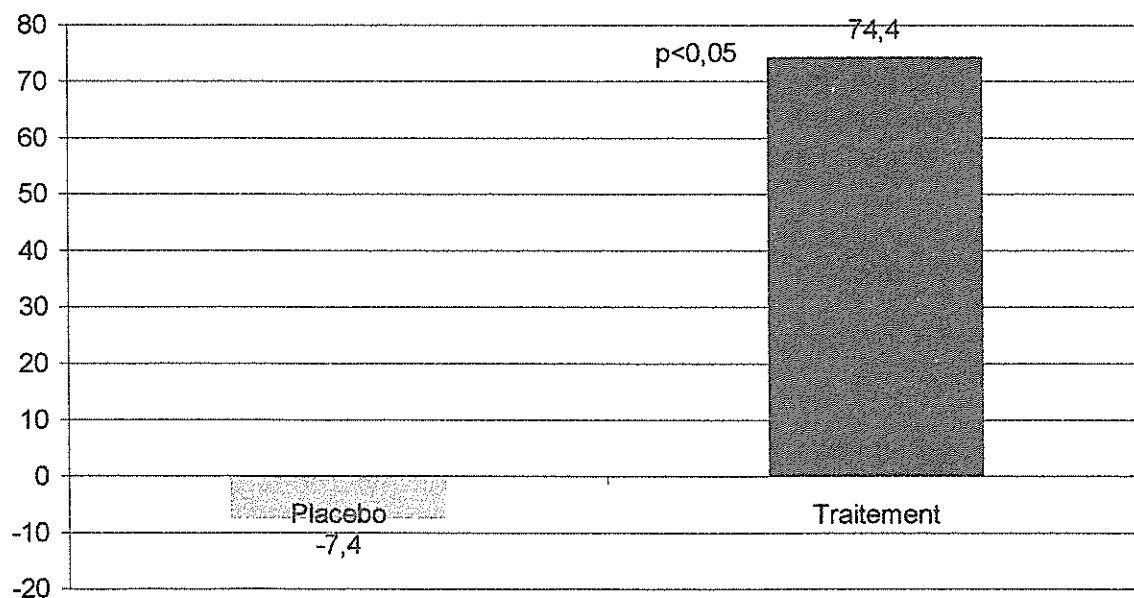
Les principaux résultats sont :

Modifications du comportement : agressivité
% de patients ne présentant plus de symptômes par rapport à D0



L'agressivité est un des principaux signes d'une situation de stress. Après un mois de traitement, le pourcentage de patients ne présentant plus d'agressivité est de 61,4% dans le groupe traité. Ceci représente une différence de plus de 43% avec le groupe placebo.

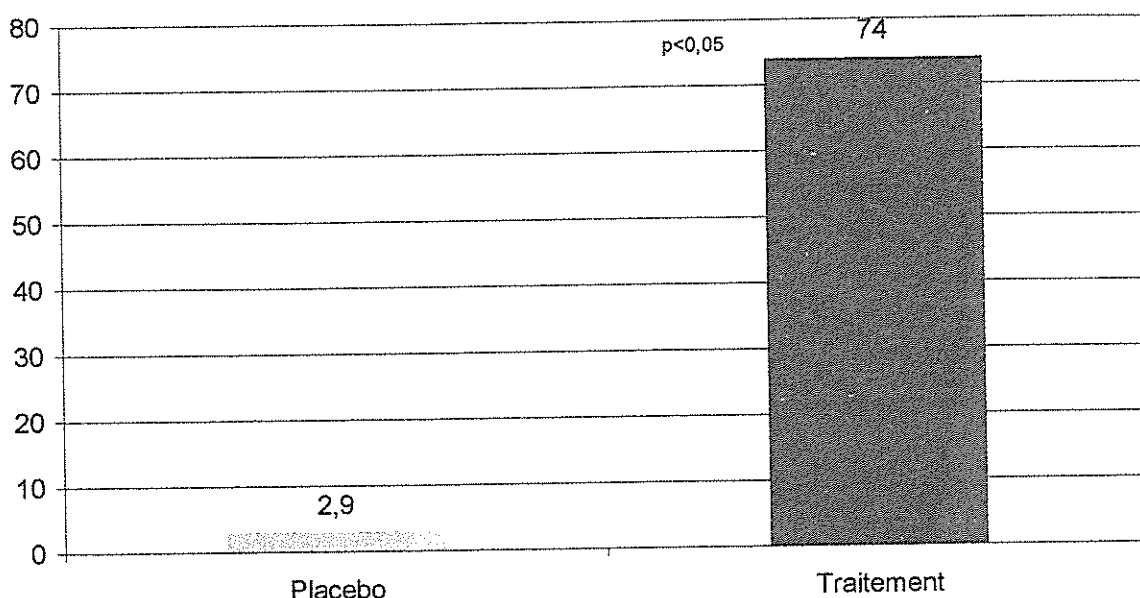
Troubles du sommeil
% de patients ne présentant plus de symptômes par rapport à D0



Pour ce signe clinique, la différence entre les deux groupes est encore plus accentuée (81,8%) par l'augmentation du nombre de patients affectés dans le groupe placebo.

Troubles de la mémoire

% de patients ne présentant plus de symptômes par rapport à D0



La perte de mémoire est également un des signes significatifs d'une situation de stress. Au niveau des trois signes cliniques majeurs d'une situation de stress, l'étude confirme l'efficacité importante des actifs acides linoléiques et linoléniques.

8.2. Saponosides

Dans les années cinquante, des études préliminaires ont montré que le ginseng pouvait améliorer l'endurance physique et la capacité mentale à la fois chez l'homme et l'animal¹⁷. De plus, les propriétés toniques du ginseng ont été confirmées par l'observation que des doses prises sur une période prolongée augmentait le bien être des individus (mesuré par différents paramètres tels que l'appétit, le sommeil, l'absence de mouvements d'humeur, l'efficacité au travail). Cette action a été attribuée aux constituants majeurs du ginseng que sont les saponines.

8.2.1. Pharmacologie

Le ginseng affecte les concentration en corticostéroïdes tels que l'ACTH, le cortisol et la noradrénaline¹⁸.

Une étude menée sur des rats et des souris¹⁹ montre que la réponse humorale du système immunitaire et la fonction phagocytaire des macrophages est inhibée par une situation de stress (animal devant nager dans de l'eau à 4°C). De plus, pour les deux espèces, les taux sanguins de corticostérone sont augmentés. Les auteurs démontrent que l'injection de saponines provenant de ginseng, non seulement rétablit la fonction immunitaire, mais aussi inhibe l'augmentation des taux de corticostérone.

Des saponines extraites de racines de ginseng montrent également une action d'inhibition sur les niveaux de corticostérone de souris exposées à des situations stressantes (augmentation de la température)²⁰. Une autre étude sur la souris montre que le stress provoqué par une injection cérébrale de corticostérone peut être inhibé par des saponines extraites de ginseng²¹. Fulder²² rapporte au cours de ses expériences une augmentation de la capacité de résistance à un stress modéré chez la souris et chez le rat. Ceci pourrait être interprété comme l'action des saponines de ginseng sur le contrôle du stress par certaines régions du cerveau.

Des effets similaires ont été constatés et analysés chez la souris albinos et comparés au piracetam²³. L'originalité de cette expérience est d'avoir varié les types de stress (exposition à la chaleur, choc électrique...). La préparation de ginseng et de piracetam a été administrée pendant 16 jours par voie orale et 30 à 60 min avant l'expérience par voie injectable. Les auteurs rapportent que les deux groupes montrent une résistance augmentée par rapport à différentes situations de stress par rapport au groupe de souris non traitées. Sur un test destiné à observer la fatigue produite par une nage forcée, le groupe ginseng, à la fois chez les souris males et femelles montre une augmentation de la résistance. Ceci n'a lieu pour le piracetam seulement dans le groupe des souris males. De plus, le ginseng n'affecte pas la mobilité contrairement au piracetam.

D'autres études aboutissent aux mêmes conclusions. On citera par exemple :

- Les saponines d'un extrait vietnamien de ginseng atténuent le stress psychologique provoqué chez la souris²⁴ ;
- Les mêmes substances montrent des effets similaires sur les désordres psychosomatiques créés par un stress psychologique chez la souris²⁵ ;

8.2.2. Etude clinique

Le ginseng est largement utilisé en Chine pour son action anti-stress et immunostimulante²⁶. Ses propriétés thérapeutiques sont reconnues et utilisées en milieu hospitalier.

Une publication récente décrit l'effet rééquilibrant de ginseng sur les taux circulants de cortisol et de déhydroépiandrosterone²⁷. Cette étude visait à confirmer les résultats déjà obtenus sur les propriétés anti-stress de préparations de ginseng²⁸. L'étude a été réalisée sur des femmes en période post-ménopausale souffrant d'insomnies, de dépression et de fatigue. Les femmes de deux groupes (avec ou sans symptômes) ont reçu pendant 30 jours du ginseng.

L'étude montre, sous traitement par le ginseng, une nette amélioration des scores CMI et STAI (tests psychologiques). Concernant les niveaux de cortisol et déhydroépiandrosterone, les résultats sont les suivants pour le groupe de femmes présentant des symptômes :

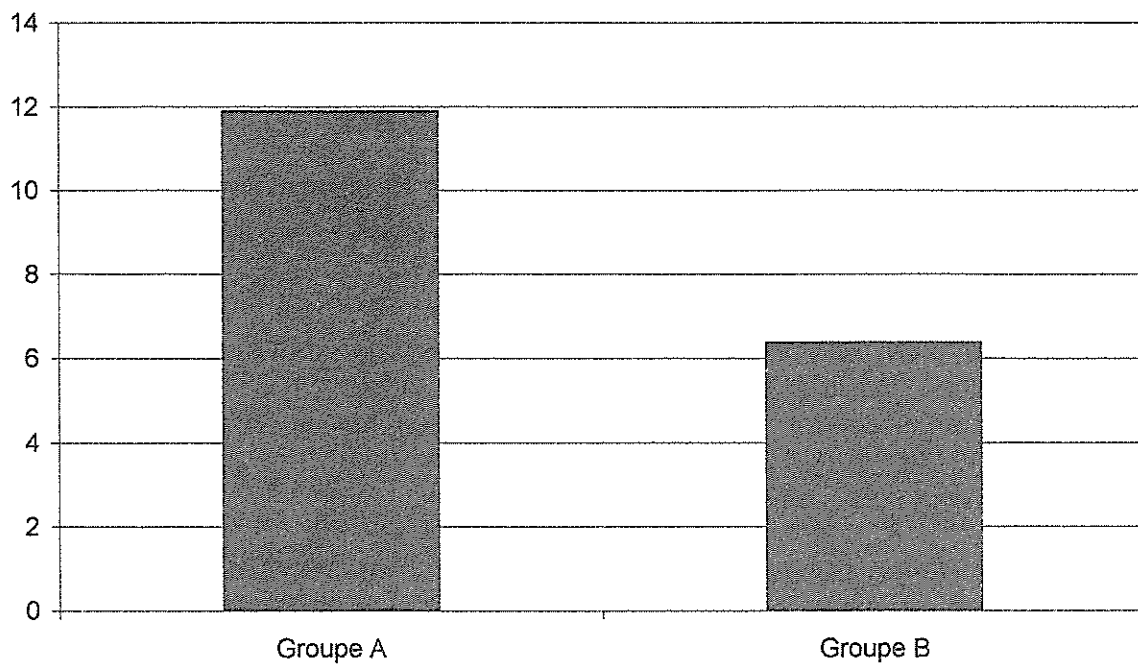
Moyenne (écart type)	Avant traitement	Après traitement
ACTH (pg/ml)	30,3+/- 8,5	27,8+/-4,6
Cortisol (microg/dl)	13,6+/-3,8	12,3+/-3,6
déhydroépiandrosterone-S (mg/dl)	70,1+/-26,1	79,1+/-33,0
C/D ratio	0,21+/-0,08	0,17+/-0,06

Les variations du niveau de cortisol avant et après le traitement, et donc du ratio C/D sont statistiquement significatives. On peut donc considérer que le ginseng a un effet de diminution des concentrations sanguines de cortisol chez les femmes présentant les symptômes mentionnés précédemment. Selon les auteurs, cette amélioration serait due à un rééquilibrage du rapport cortisol sur déhydroépiandrosterone.

Un autre groupe de travail²⁹ a cherché à préciser les effets du ginseng seul ou en association avec un mélange de plusieurs vitamines. L'objectif de l'étude était de comparer plusieurs paramètres de qualité de vie chez un groupe de sujets recevant une préparation de ginseng et de multivitamines par rapport à un groupe ne recevant que des multivitamines. L'étude comparative, randomisée et en double aveugle impliquait 625 patients divisés en deux groupes et recevant 1 capsule par jour pendant 12 semaines. Les résultats ont été obtenus par un questionnaire standardisé comportant 11 points d'évaluation. A la fin de l'étude, les résultats étaient les suivants :

- les deux groupes ont montré une amélioration statistiquement significative de l'index général de la qualité de vie (figure 2), l'augmentation étant plus forte pour le groupe A (ginseng et multivitamines) ;
- après une analyse comparative, seul le groupe A montre une amélioration statistiquement significative de chacun des 11 points pris séparément, alors que le groupe multivitamines seules n'en montre aucune.

Figure 2 : augmentation du score de l'index général de qualité de vie entre le début et la fin du traitement pour les groupes A (ginseng et multivitamines) et B (multivitamines seules).



L'étude démontre les propriétés du ginseng à améliorer la qualité de vie de sujets stressés par une activité physique et intellectuelle importante.

9. Nostress et l'immunostimulation

Yang et son équipe³⁰ ont étudié les effets d'une préparation de ginseng et plus particulièrement de ginsénosides sur le système immunitaire. Il est montré que les ginsénosides favorisent l'activité des « plaque-forming cells » et améliore la mitogénèse des lymphocytes B et T. Ces principes actifs jouent également un rôle dans les mécanismes de régulation du système NKC-IFN-IL-2 et inhibe la croissance de cellules tumorales chez la souris.

Une autre expérience³¹ utilise des rats et des souris placés dans des conditions stressantes (nage en eau froide pendant 5 minutes pour les rats et 3 minutes pour les souris). Il est montré alors une prolifération importante de lymphocytes spléniques et une suppression de la fonction phagocytaire des macrophages intra péritonéaux. De plus, les niveaux de corticostérone augmentent. L'étude montre qu'une préparation de saponines de racines de ginseng ou de ginsénosides antagonisent complètement l'immunosuppression engendré par les situations stressantes décrites ci-dessus. Il faut noter que ces deux extraits inhibent l'augmentation de la corticostérone chez le rat.

L'activité d'une variété de ginseng (*Panax ginseng*) a été étudiée sur le système immunitaire chez l'homme. Les auteurs montrent une relation dose-concentration entre la concentration en extrait de ginseng et la transformation de lymphocytes. Cette expérience démontrerait que la plante possède un effet de potentialisation de certaines réponses du système immunitaires. Une telle préparation pourrait être efficace dans les pathologies inflammatoires impliquant les cellules T sans produire les effets indésirables des glucocorticoïdes³². Il faut noter que cette étude avait fait l'objet d'une publication antérieure dans le *Lancet*³³.

10. Nostress et l'action calmante

Des extraits de houblon (*Humulus lupulus*) ont montré des activités antispasmodiques sur différentes préparations de muscles lisses isolés³⁴. 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 extraits de houblon³⁵.

Une étude clinique³⁶ mentionne les effets d'une préparation sédative contenant, sous forme de capsules, 40 mg de Houblon (*Humulus lupulus*) et 40 mg d'extrait de valériane. L'étude en double aveugle contre placebo a eu lieu sur 20 volontaires sains à raison de 3 capsules contenant la préparation ou le placebo. Les tests ont recherché une amélioration de l'aptitude à la conduite et de la sensation subjective au stress et à la nervosité.

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 équipe³⁷ 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 tranquilisant situé entre la préparation aqueuse et l'extrait à l'éther.

Enfin, la monographie du houblon rédigée par la commission E du BGA³⁸ préconise son utilisation dans les cas d'instabilité, d'anxiété et de troubles du sommeil.

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, élaboré par les Laboratoires Robert Schwartz, spécialistes du stress, 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. Nostress est la seule réponse naturelle, complète et prouvée au stress de la vie quotidienne.

12. Bibliographie

- ¹ J. Herbert. Forthright review: stress, the brain and mental illness. *BMJ* 1997, 315:530-535.
- ² J. V. Onciul. Educate and debate. ABC of work related disorders, stress at work. *BMJ* 1996; 313, 745-748.
- ³ Lupien SJ. Et al. Cortisol levels during human aging predict hippocampal atrophy and memory deficits. *Nat Neurosci* 1998 May;1(1):69-73.
- ⁴ Huang TS, Jiang YD. Repetitive graded ACTH stimulation test for adrenal insufficiency. *J Endocrinol Invest* 2000 Mar;23(3):163-9.
- ⁵ La DHEA régule l'action pharmacologique du cortisol en exerçant un rétrocontrôle négatif sur sa synthèse.
- ⁶ Morgan CA, Wang S, Mason J, Southwick SM, Fox P, Hazlett G, Charney DS, Greenfield G Biol. Hormone profiles in humans experiencing military survival training. *Psychiatry* 2000 May 1;47(10):891-901.
- ⁷ School of Biological Sciences, Macquarie University, North Ryde, N.S.W., Australia. The physiological measurement of acute stress (public speaking) in bank employees. *Int J Psychophysiol*; VOL 5, ISS 4, 1987, P265-73.
- ⁸ Pruett SB, Collier S, Wu WJ, Fan R. Quantitative relationships between the suppression of selected immunological parameters and the area under the corticosterone concentration vs. time curve in B6C3F1 mice subjected to exogenous corticosterone or to restraint stress. *Toxicol Sci*; VOL 49, ISS 2, 1999, P272-80.
- ⁹ Chasalow FI, Blethen SL. Modulation of glucocorticoid secretion by growth hormone. *Pediatr Res*; VOL 19, ISS 8, 1985, P823-7.
- ¹⁰ Troxler RG. Human Stress Response and Its Possible Relationship to Disease. *Dental Clinics of North America*, Vol. 30, No. 4, pages S11-S27, 60 references, 1986.
- ¹¹ Voir le premier draft du dossier NoStress pour les références bibliographiques.
- ¹² Purves WK. Et al. Le monde du vivant, traité de biologie. Chapitre 34, page 280 (résumé non disponible).
- ¹³ R. Glaser et al. Stress induced immunomodulation, implication for infectious diseases? *Jama*, June 23-30, 1999, vol. 281, No24.
- ¹⁴ Balldin J. et al. Relationship between mental impairments and HPA axis activity on dementia disorders. *Dementia*, 1994, 5, 252-256.
- ¹⁵ Yehuda S. et al. Fatty acid mixture counters stress changes in cortisol, cholesterol, and impair learning. *Int J Neurosci* 2000; 101 (1-4): 73-87.
- ¹⁶ 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).
- ¹⁷ Brekhman II. Panax ginseng-1. *Med Sci Service* 1967; 4: 17-26. Voir Ginseng Panax Monographie.
- ¹⁸ Baldwin CA. et al. What pharmacists should know about ginseng. *Pharm J* 1986; 237:583-6. Voir Ginseng Panax Monographie.
- ¹⁹ Luo YM, Cheng XJ, Yuan WX. Effects of ginseng root saponins and ginsenoside Rb1 on immunity in cold water swim stress mice and rats. *Chung Kuo Yao Li Hsueh Pao* 1993 Sep;14(5):401-4.
- ²⁰ Yuan WX, Wu XJ, Yang FX, Shang XH, Zhang LL. Effects of ginseng root saponins on brain monoamines and serum corticosterone in heat-stressed mice. *Chung Kuo Yao Li Hsueh Pao* 1989 Nov;10(6):492-6.
- ²¹ Kim DH, Jung JS, Suh HW, Huh SO, Min SK, Son BK, Park JH, Kim ND, Kim YH, Song DK. Inhibition of stress-induced plasma corticosterone levels by ginsenosides in mice: involvement of nitric oxide. *Neuroreport* 1998 Jul 13;9(10):2261-4.
- ²² Fulder SJ et al. Ginseng and the hypothalamic-pituitary control of stress. *Am J Chin Med* 1981; 9(2):112-8.
- ²³ Banerjee U et al. Antistress and antifatigue properties of Panax ginseng: comparison with piracetam. *Acta Physiol Lat Am* 1982; 32(4): 277-85.
- ²⁴ Nguyen TT et al. Crude saponin extracted from Vietnamese ginseng and its major constituent ginsenoside-R2 attenuate the psychological stress- and foot-shock stress-induced antinociception in mice. *Pharmacol Biochem Behav* 1995 Oct; 52(2): 427-32.
- ²⁵ Huong Nt. Et al. The antistress effect of ginsenoside-R2, a major saponin component of Vietnamese ginseng: neuronal mechanisms of action. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1998 Jan-Feb; 20(1): 65-76.
- ²⁶ Liu CX. Et al. Recent advances on ginseng in China. *J Ethnopharmacol* 1992 Feb; 36(1):27-38.

- ²⁷ Tode T, Kikuchi Y, Hirata J, Kita T, Nakata H, Nagata I. Effect of Korean red ginseng on psychological functions in patients with severe climacteric syndromes. *Int J Gynaecol Obstet* 1999 Dec;67(3):169-74.
- ²⁸ Nagata K et al. The effects of red ginseng to stress conditions – the first report. *Ginseng Rev* 1996; 22:25-8 et Tode T et al. Effects of Korean red ginseng on the neuroimmunoendocrine functions in ovarian patients with post-operative chemotherapy or in patients with severe climacteric disturbances; Evaluation of anti-stress actions by Korean red ginseng. *Ginseng rev* 1998;25:101-6. Références non disponibles.
- ²⁹ Caso Marasco A. et al. Double blind study of a multivitamin complex supplemented with ginseng extract. *Drugs Exp Clin Res* 1996; 22(6): 323-9.
- ³⁰ Yang G et al. Immunopotentiating effect of traditional Chinese drugs – ginsenosides and glycyrrhiza polysaccharides. *Proc Chin Acad Med Sci Pecking Union Med Coll* 1990 ; 5(4) : 188-93.
- ³¹ Luo YM. et al. Effets of ginseng root saponins and ginsenosides Rb1 on immunity in cold water swim stress mice and rats. *Chuong Kuo Yao Li Hsueh Pao* 1993 Sep; 14(5): 401-4.
- ³² Chong SK, Brown HA, Rimmer E, Oberholzer V, Hindocha P, Walker-Smith JA. In vitro effect of *Panax ginseng* on phytohaemagglutinin-induced lymphocyte transformation. *Int Arch Allergy Appl Immunol*; VOL 73, ISS 3, 1984, P216-20.
- ³³ Chong SKF, Brown HA, Oberholzer V, Walker-Smith JA. Effect of ginseng saponins and hydrocortisone on phytohemagglutinin transformation of lymphocytes. *Lancet*; VOL 2 ISS Sep 18 1982, P663-664, (REF 12).
- ³⁴ Caujolle F et al. Spasmolytic action of hops. *Agressologie* 1969; 10: 405-10. Voir Hops Monographie.
- ³⁵ 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. Voir Hops Monographie.
- ³⁶ Moser L. Drugs to alleviate stress in traffic?. *Dtsch. Apoth. Ztg.*; VOL 121 ISS Nov 26 1981, P2651-2654. Référence non disponible.
- ³⁷ 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).
- ³⁸ BGA : Ministère Allemand de la Santé, Banz n°228 du 05.12.84 et n°50 du 13.03.90.

L a b o r a t o i r e s

R o b e r t S c h w a r t z

Laboratoires Robert Schwartz
Parc d'Innovation
Boulevard Gonthier d'Andernach
67400 Strasbourg Illkirch - France