

Un anxiolytique naturel: l'hydrolysat trypsique de caseine alpha-s1 de lait bovin. Son intérêt en médecine humaine et vétérinaire

M. Bénézech, E. Mullens, R. Lalonde, D. Desor, M. Messaoudi

► **To cite this version:**

M. Bénézech, E. Mullens, R. Lalonde, D. Desor, M. Messaoudi. Un anxiolytique naturel: l'hydrolysat trypsique de caseine alpha-s1 de lait bovin. Son intérêt en médecine humaine et vétérinaire. Annales Médico-Psychologiques, Revue Psychiatrique, Elsevier Masson, 2009, 167 (8), pp.605. 10.1016/j.amp.2009.07.015 . hal-00580184

HAL Id: hal-00580184

<https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00580184>

Submitted on 27 Mar 2011

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Accepted Manuscript

Title: Un anxiolytique naturel: l'hydrolysate trypsique de caseine alpha-s1 de lait bovin. Son intérêt en médecine humaine et vétérinaire

Authors: M. Bénézech, E. Mullens, R. Lalonde, D. Desor, M. Messaoudi



PII: S0003-4487(09)00225-X
DOI: doi:10.1016/j.amp.2009.07.015
Reference: AMEPSY 1063

To appear in: *Annales Médico-Psychologiques*

Please cite this article as: Bénézech M, Mullens E, Lalonde R, Desor D, Messaoudi M, Un anxiolytique naturel: l'hydrolysate trypsique de caseine alpha-s1 de lait bovin. Son intérêt en médecine humaine et vétérinaire, *Annales médico-psychologiques* (2008), doi:10.1016/j.amp.2009.07.015

This is a PDF file of an unedited manuscript that has been accepted for publication. As a service to our customers we are providing this early version of the manuscript. The manuscript will undergo copyediting, typesetting, and review of the resulting proof before it is published in its final form. Please note that during the production process errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

Communication

Un anxiolytique naturel : l'hydrolysate tryptique de caséine alpha-s1 de lait bovin. Son intérêt en médecine humaine et vétérinaire

A natural anxiolytic agent: The tryptic hydrolysate from bovine milk alpha-s1 casein. Its interest in human and veterinary medicine

M. Bénézech ^a, E. Mullens ^b, R. Lalonde ^c, D. Desor ^d, M. Messaoudi ^e

^a 266, rue Judaïque, 33000 Bordeaux, France

^b Laboratoire du Sommeil, Fondation Bon Sauveur d'Alby, boulevard du Lude, 81003 Albi, France

^c Université de Montréal / St-Luc, Unité de Recherche en Neurosciences, Canada H2X 3J4

^d Equipe de Neurosciences Comportementales, URAFPA, INRA UC340, INPL-UHP, BP 172, 54505 Vandoeuvre-lès-Nancy Cedex, France

^e Centre de Recherche ETAP-Ethologie Appliquée, Technopôle de Nancy-Brabois, 13 rue du Bois de la Champelle, 54500 Vandoeuvre-lès-Nancy, France

Auteur correspondant : Pr M. Bénézech, 266, rue Judaïque, 33000 Bordeaux, France

Téléphone : 05 57 81 76 86

Email : michel.benezech@gmail.com

Résumé

Produit d'origine naturelle, l'hydrolysate tryptique de caséine alpha-s1 de lait bovin (HTC) contient un décapeptide actif, l'alpha-casozépine, aux propriétés pharmacologiques intéressantes. Les tests et les essais précliniques et cliniques, réalisés tant sur des animaux (rats, chiens, chats) que sur des humains, ont en effet mis en évidence pour cette molécule : une affinité certaine pour les récepteurs GABA-A avec profil benzodiazépine-like, une action anxiolytique et anti-stress, associée à une bonne tolérance caractérisée en particulier par l'absence d'accoutumance, de dépendance, de sédation, de déficit mnésique et de toxicité. Si l'HTC est un complément alimentaire qui ne saurait se substituer aux médicaments psychotropes (benzodiazépines en particulier) prescrits dans le respect des bonnes pratiques dans le traitement des troubles importants de l'anxiété et du sommeil, elle pourrait cependant

les suppléer dans la prévention et le suivi médicalisé des difficultés d'adaptation à des contraintes et à des changements de situation stressants de la vie courante. Un essai clinique pilote original, mené sur la prise en charge globale du sevrage des benzodiazépines, incluant la prescription d'HTC, ouvre la voie à une nouvelle modalité d'utilisation de cette molécule en médecine de ville. Du fait d'un certain parallélisme neuropsychiatrique (psychopathologique) entre l'homme et le chien domestique, il est intéressant de présenter cet anxiolytique naturel dans une approche thérapeutique commune en médecine humaine et vétérinaire.

Mots clés : Alpha-casozépine ; Anxiété ; Effets secondaires ; Lait ; Sevrage de benzodiazépines ; Sommeil ; Stress ; Toxicité

Abstract

Tryptic hydrolysate from bovine milk alpha-s1 casein (THC), a natural product, contains a specific active decapeptide called alpha-casozepine which shows interesting pharmacological properties. Preclinical and clinical trials, as well as tests carried out on both humans and animals (rats, dogs, cats), demonstrated certain qualities of this hydrolysate. It shows a marked affinity for GABA-A receptors with a benzodiazepine-like profile and a tranquilizing and antistress activity associated with good tolerance characterized, in particular, by the absence of any habituation, dependence, sedation, memory impairment and toxicity. THC is a nutritional supplement (French regulatory status) which cannot be used as a substitute for psychotropes, such as benzodiazepines, in the treatment of severe anxiety and sleep disorders in respect of the medical recommendations. However, it could be effective in cases of slighter signs of these disorders. It could also be appropriate in the medical prevention and follow-up of subjects who have difficulty adapting to changes and stressful situations of daily life. An original pilot clinical trial respecting good practice and representative of the cases observed by General Practitioners (GPs) showed the interest of a global management program for benzodiazepine withdrawal. This global management program which included the use of THC opened a new application for it in general practice. As a result of a certain neuropsychiatric similarity between man and the domestic dog, we took the opportunity of presenting this natural tranquilizer in its application in both human and veterinary medicine.

Keywords: Alpha-casozepine; Anxiety; Benzodiazepine withdrawal; Milk; Side effects; Sleep; Stress; Toxicity

1. Introduction

La France détient le record de consommation de psychotropes, dont les benzodiazépines (BZD) utilisées à visée anxiolytique et hypnotique. Selon une enquête du CREDES et de l'INSERM réalisée en 1994, 11 % des adultes français font usage régulièrement de BZD [10]. Ces données sont corroborées par les conclusions du rapport de la commission Legrain sur la consommation de tranquillisants et hypnotiques : 25 à 30 % des adultes de plus de quinze ans dans notre pays ont consommé au moins une fois dans l'année une BZD, la moitié d'entre eux de manière occasionnelle, et 25 à 30 % de manière chronique, c'est-à-dire depuis plus d'un an [6,38]. Les « prescriptions chroniques de BZD » concernent plus particulièrement la tranche d'âge des plus de 50 ans [6,17].

Ces constatations sont également confirmées par le récent rapport (2006) de l'Office parlementaire d'évaluation « sur le bon usage des médicaments psychotropes » : la consommation d'anxiolytiques et d'hypnotiques en France est la plus élevée parmi 14 pays européens, et a encore augmenté entre 2000 et 2002 alors qu'elle diminue ou reste stable dans la plupart de ces pays [5]. Si l'efficacité des BZD ne peut être mise en doute dans leurs indications précises, elles n'en ont pas moins des effets indésirables à long terme au sein desquels prédomine le problème de dépendance [4,31]. L'arrêt brutal ou progressif des BZD expose la moitié des patients au risque de rebond de l'anxiété ou de l'insomnie et/ou à l'apparition d'un syndrome de sevrage [28] : agressivité-irritabilité, symptomatologie pseudo-grippale, paresthésies-engourdissement, diarrhées-constipation, insomnie-cauchemars, agoraphobies-phobies, sensation ébrieuse, vertiges et troubles sensitifs, dépression... [8,25,30]. Ainsi, environ un tiers des échecs de tentatives d'arrêt de traitement par BZD est dû à l'apparition d'un syndrome de sevrage. L'utilisation d'un anxiolytique « naturel », dénué d'effet secondaire et pouvant se substituer à la prescription de BZD dans les cas bénins ou pouvant aider à leur sevrage, semble donc d'un intérêt thérapeutique certain.

2. Hydrolysat de caséine alpha-s1 de lait bovin et alpha-casozépine

À partir de l'observation ancienne que les nourrissons s'apaisent après la tétée au-delà de ce que peut induire la simple satiété, il a été postulé que le lait maternel pourrait contenir une substance tranquillisante qu'ils seraient seuls à pouvoir utiliser. Les bébés et les très

jeunes enfants hydrolysent les protéines principalement à l'aide de la trypsine pancréatique, alors que les adultes utilisent la pepsine gastrique. Les composés peptidiques issus de ces traitements enzymatiques sont différents. On a découvert que l'hydrolysate tryptique de caséine alpha-s1 de lait bovin contient un biopeptide actif composé de dix acides aminés (YLGYLEQLLR), fraction peptidique 91-100 qui semble passer la barrière intestinale et la barrière hémato-encéphalique (BHE), et qui possède des effets neurotropes [20,21,36]. Ce principe actif naturel, l'alpha-casozépine, a montré une affinité pour les récepteurs GABA-A, localisation qui permet d'obtenir un effet anxiolytique [21]. Étant donné l'absence d'effets secondaires classiques propres aux BZD [20], il est possible que l'alpha-casozépine ait une réceptologie différente de celle des BZD et qu'elle s'adresse à des récepteurs comme les alpha 2 et alpha 3 du complexe GABA-A. Ce décapeptide présente une séquence similaire avec le Diazepam Binding Inhibitor (ligand endogène des récepteurs GABA-A) et il y a une distance similaire entre les centres des deux cycles aromatiques tyrosine de l'alpha-casozépine et ceux des cycles benzènes des benzodiazépines [16].

L'hydrolysate tryptique de caséine alpha-s1 de lait bovin (HTC) révèle une activité anxiolytique dans les modèles éthologiques d'anxiété de l'enfouissement défensif conditionné (EDC) et du labyrinthe en croix surélevé chez le rat [21,36]. L'HTC montre également une activité anticonvulsivante chez le rat après administration intrapéritonéale de pentylènetétrazole, un antagoniste non-compétitif des récepteurs GABA-A [21]. Une étude menée à l'INAPG, UMR INRA (Paris, France) a montré que le stress chronique perturbe les composantes du sommeil chez le rat témoin, alors que l'HTC préserve la qualité du sommeil à ondes lentes et maintient, voire améliore, la durée du sommeil paradoxal chez le rat traité [9]. La bicuculline, un antagoniste compétitif des récepteurs GABA-A, administrée par voie intrapéritonéale 30 minutes avant l'administration de l'HTC par voie orale, ou de l'alpha-casozépine par voie intrapéritonéale, réduit de façon importante l'activité anxiolytique des deux produits dans le test de l'EDC chez le rat [12].

Une étude immuno-histochimique par mesure de l'ARNm de la protéine c-Fos, a montré que l'ingestion d'HTC a une influence sur l'état d'activation de certaines zones cibles cérébrales qui interviennent directement ou indirectement dans le stress, l'anxiété et le sommeil [12]. L'activité de l'HTC ne semble pas s'exercer par l'intermédiaire de la voie vagale périphérique au niveau du tube digestif. Au cours de la digestion, l'alpha-casozépine de l'HTC doit probablement franchir la barrière intestinale, rejoindre la circulation sanguine pour finalement passer au travers de la BHE. En effet, administrée par voie orale, l'HTC a

montré la même efficacité anxiolytique chez des rats ayant subi une vagotomie bilatérale sous-diaphragmatique et testés dans l'EDC.

Tous ces éléments indiquent un profil benzodiazépine-like de l'alpha-casozépine et une activité anti-stress de l'HTC [12,13,19,20,21,34,36]. L'alpha-casozépine est une molécule active obtenue à partir de la caséine alpha-s1 de lait bovin, sans traitement autre qu'une hydrolyse trypsique, copie du phénomène physiologique naturel se passant chez le nourrisson. L'HTC, d'origine naturelle, peut donc avoir un statut de complément alimentaire tout en étant porteur d'une activité biofonctionnelle au niveau neurophysiologique. Notons que le gène spécifiant la caséine alpha-s1 s'exprime dans les cellules épithéliales de la glande mammaire chez la femme pendant la lactation [18].

3. Utilisation en médecine vétérinaire

En médecine vétérinaire, les résultats des tests classiques sont en faveur d'une action relaxante sans augmentation de l'agressivité. D'autres essais sur des carnivores ont confirmé la sécurité thérapeutique du produit. Les tests précliniques montrent que ce décapeptide donne des résultats significatifs comparables à ceux du diazépam comparativement à un placebo, mais sans exprimer d'effet désinhibiteur sur le comportement [34,36]. Par ailleurs, dans le test de l'évitement passif, la mémoire antérograde des rats n'est pas affectée par la prise de la molécule et nous n'avons observé ni effet sédatif, ni dépendance, ni accoutumance [20,33]. Un essai multicentrique, européen, randomisé, en groupes parallèles et en double insu, a été mené respectivement sur le chien et le chat. Dans les deux cas, il a été constaté des résultats favorables significatifs sur le stress, l'état anxieux et les troubles du comportement des animaux, sans effet négatif désinhibiteur [1,2,33].

L'HTC, avec son principe actif, est donc un produit d'origine naturelle qui paraît d'une grande sécurité et d'une efficacité scientifiquement démontrées. Cette molécule est maintenant largement utilisée en médecine vétérinaire pour le traitement ou la prévention de toutes les situations de changement et de stress prévisibles qui réclament de la part de l'animal une adaptation accrue, lui permettant de mieux les vivre : adoption, mise au travail, première séparation, reproduction, etc. Une seconde indication est le diagnostic d'état anxieux avéré chez le chien et le chat [33].

4. Utilisation en médecine humaine

L'efficacité de l'hydrolysat a été démontrée lors d'une étude clinique préliminaire en groupes parallèles et en double insu contre placebo réalisée au CIC du Groupe Hospitalier Necker-Enfants Malades (Paris, France), chez des volontaires adultes sains et dans des situations de stress mental et physique induits (test conflit mental de Stroop et test de la main dans l'eau froide). En réponse à ces situations de stress, il a été noté une amélioration significative de certaines variables physiologiques, généralement liées au stress, comme la pression artérielle systolique (élévation de 14,7 % chez le sujet traité avec le HTC et de 21,3 % chez le sujet témoin) et le taux de cortisol plasmatique (diminution de 20,7 % chez le sujet traité avec le HTC et de 3,4 % chez le sujet témoin) [19]. Un essai clinique randomisé en groupes parallèles et en double aveugle contre placebo, réalisé au Centre de Recherche des Services de Santé des Armées (La Tronche, France) a confirmé la résistance au stress et l'activité anxiolytique de l'HTC au plan hémodynamique chez des sujets volontaires adultes sains soumis au stress de la vie quotidienne et au test de Stroop. Dans la population globale étudiée, après une ingestion quotidienne d'une dose de 150 mg d'HTC pendant 30 jours, une diminution significative de la pression artérielle systolique a été observée au 31^e jour. Si l'on s'intéresse aux sujets les plus stressés de la population étudiée, cette amélioration de la pression artérielle systolique a été observée précocement après 11 jours de traitement et a duré jusqu'à la fin de la période de traitement [15]. Une étude clinique, en méthode croisée, randomisée et en double aveugle contre placebo, a été réalisée sur une population de 63 femmes sélectionnées sur leur niveau de stress sur la base d'un questionnaire de 44 items couvrant les grandes sphères concernées par les symptômes de stress. La prise d'alpha-casozépine pendant un mois, soit une dose quotidienne de 150 mg d'HTC, a entraîné l'amélioration significative des symptômes liés au stress, en particulier sur les sphères digestive (+ 29,5 %), cardiovasculaire (+ 12,5 %), intellectuelle (+ 28,1 %), émotionnelle (+ 20,3 %) et sociale (+ 14,2 %) [14].

Une autre étude clinique exploratoire [24] a porté sur dix patients des deux sexes, âgés de 50 à 75 ans, et utilisateurs chroniques de BZD à visée hypnotique pendant en moyenne dix ans. Ces personnes, indemnes de troubles mentaux et de pathologies chroniques ou évolutives, ont été recrutées et suivies par quatre médecins généralistes en mai et juin 2006 dans le cadre d'un protocole de sevrage respectant les recommandations en médecine du sommeil [29] et associant : un sevrage par paliers de la BZD [11], un accompagnement médical, une évaluation du sommeil par actimétrie couplée à un agenda du sommeil [22,23], des conseils comportementaux et d'hygiène veille-sommeil, une prescription quotidienne de 600 mg (en deux prises, matin et soir) d'HTC contenant 1,7 % d'alpha-casozépine, soit

10,2 mg de décapeptide. L'évaluation de ces personnes a porté en particulier sur la qualité du sommeil, la qualité de vie [37] et le niveau d'anxiété [7]. Sept patients sur dix ont été totalement sevrés en six semaines, deux patients l'ont été partiellement et un échec a été enregistré. La tolérance au sevrage a été parfaite puisqu'il n'est pas apparu de rebond d'anxiété ou d'insomnie, ni de syndrome de sevrage. Il faut noter la stabilité de la qualité de vie, dans ses dimensions physique et mentale, chez des patients qui étaient au préalable très attachés à leur hypnotique. Ces 90 % de résultats totalement ou partiellement favorables semblent prometteurs pour l'avenir. Cette méthode de sevrage, avec prise en charge globale du sujet, mériterait d'être réévaluée et confirmée par un essai clinique à plus grande échelle en médecine de ville [24]. Enfin, un essai clinique mené au Japon sur des femmes et des hommes a révélé des effets bénéfiques de l'HTC sur le score global de l'échelle PSQI (Pittsburg Sleep Quality Index) [32].

En l'état actuel de nos connaissances, les indications de l'HTC concernent avant tout la prévention et le traitement des troubles anxieux et du sommeil, isolés ou associés à d'autres troubles mentaux mineurs. Chez le rat, la dose minimale active dans le stress est de 15 mg/kg, et la durée d'action est d'au moins quatre heures après ingestion orale. Chez le sujet humain, la posologie quotidienne moyenne varie de 150 à 600 mg en deux prises, de préférence matin et soir. Notons toutefois que la prescription de 150 mg de protéines de lait à midi ne devrait pas influencer négativement l'assimilation de la lévodopa chez le patient parkinsonien. L'administration de 150 mg/j a montré des effets positifs 11 jours après le début du traitement, l'effet antistress et anxiolytique persistant dix jours après l'arrêt d'un traitement d'un mois. L'association de l'hydrolysate avec une BZD est possible en début de traitement anxiolytique ou de sevrage des BZD, sans effet de potentialisation, celle avec un antidépresseur ou un antipsychotique n'est pas documentée. L'HTC n'est pas un produit de l'urgence psychiatrique, ni de la crise d'angoisse aiguë soudaine. Ce produit ne possède pas d'action antidépressive chez le rat et aucune contre-indication n'est actuellement répertoriée. La faible taille des peptides obtenus lors de l'hydrolyse rend peu probable la survenue de phénomènes d'hypersensibilité, même chez les personnes allergiques aux protéines de lait. Par ailleurs, certaines études ont mis en évidence des modifications de perméabilité de la barrière intestinale sous diverses conditions de stress, d'anxiété du sujet, et que des fractions peptidiques importantes pouvaient traverser cette barrière en fonction des besoins de l'organisme [35]. Il se pourrait donc que l'HTC ne puisse être détecté dans la circulation sanguine que chez la personne présentant un certain degré de stress et d'anxiété. On peut de ce fait émettre l'hypothèse que l'HTC n'est absorbé et utilisé qu'en cas de nécessité.

5. Pharmacologie de sécurité

5.1. Effets secondaires

Des essais précliniques ont conclu en l'absence d'effet secondaire de type benzodiazépinique de l'HTC [20]. Les résultats des différentes études ont montré chez les rats l'absence d'amnésie antérograde dans le test d'évitement actif, d'accoutumance dans le test d'enfouissement défensif conditionné, de dépendance dans le test de préférence de place conditionnée, de comportement de désinhibition dans la situation d'enfouissement défensif conditionné et de sédation dans le test de l'open-field. D'autres essais chez le rat ont conclu en l'absence de potentialisation des effets de l'alcool par l'HTC dans le test du rota-rod impliquant la coordination motrice, ainsi que les effets des barbituriques sur la base des résultats aux tests de la perte du réflexe de posture, d'endormissement et de température corporelle.

5.2. Toxicité

Dans le respect de la directive de l'OCDE n° 423 de décembre 2001, l'HTC, administré par voie orale à la dose de 2 000 mg/kg chez le rat, soit 130 fois la dose efficace, n'a montré aucune toxicité. Il a été classé dans la catégorie de danger 5 ou hors classement avec une DL 50 supérieure à 2 000 mg/kg, p.o., chez le rat. De même, suivant les recommandations de la directive de l'OCDE n° 408 de septembre 1998, l'HTC, administré par voie orale à des rats aux doses répétées de 40, 250 et 1 000 mg/kg/j pendant 90 jours, n'a montré aucune toxicité, ni aucune anomalie anatomo-pathologique. D'autres études de toxicité, menées au Centre de Recherches ETAP-Ethologie appliquée (Nancy, France), ont démontré l'absence de déficit aux plans physique, neuromoteur et comportemental chez des jeunes rats mâles et femelles nés de mères traitées quotidiennement à 150 mg/kg, p.o. avec l'HTC tout au long des 21 jours de la période de gestation. De plus, aucune malformation macroscopique, ni anomalie histologique ou squelettique n'ont été relevées chez ces mêmes jeunes. Chez les sujets humains, les essais réalisés à des doses quotidiennes de 150 mg sur des périodes de 28 jours ont confirmé la bonne tolérance clinique et biologique de l'HTC.

6. Conclusion

L'hydrolysate tryptique de la caséine alpha-s1 de lait bovin, avec son principe actif, l'alpha-casozépine, représente un tranquillisant naturel, efficace et sans danger, susceptible de s'intégrer dans la stratégie thérapeutique, en alternative à la prescription d'un anxiolytique médicamenteux dans les états prévisibles ou constitués d'anxiété et de stress modérés : entretien difficile, examen redouté, hospitalisation, chirurgie ambulatoire, régime alimentaire, sevrage tabagique, surmenage, etc. Déjà largement utilisé et documenté en médecine vétérinaire, ce produit est également particulièrement adapté à la pratique de la médecine humaine de ville, une première étude exploratoire ayant donné des résultats encourageants dans le cadre d'un protocole de sevrage des BZD, avec prise en charge globale du patient dépendant par le médecin généraliste.

Dans l'avenir, l'innocuité du produit permet d'envisager sa prescription en pédiatrie et en gériatrie, dans les professions civiles et militaires nécessitant pour des raisons de sécurité un niveau élevé de vigilance (chauffeurs, routiers, personnels navigant), en milieu pénitentiaire (détenus anxieux, difficultés d'adaptation). Même si des recherches complémentaires cliniques et pharmacologiques doivent être entreprises afin de renforcer les preuves d'activité de l'alpha-casozépine et de préciser ses indications, il convient de souligner le bon niveau de bénéfice réellement perçu, aussi bien en médecine vétérinaire qu'humaine, venant confirmer un certain parallélisme psychopathologique entre l'homme et le chien domestique [3,26,27].

Conflit d'intérêt : aucun

Références

- [1] Beata C, Beaumont-Graff E, Coll V, et al. Effet of alpha-casozepine (Zylkene) on anxiety in cats. *J Vet Behav Clin Appl Res* 2007;2:40-6.
- [2] Beata C, Beaumont-Graff E, Diaz C, et al. Effects of alpha-casozepine (Zylkene) versus selegiline hydrochloride (Selgian, Anipryl) on anxiety disorders in dogs. *J Vet Behav Clin Appl Res* 2007;2:175-83.
- [3] Bénézech M. L'homme et le chien domestique : une pathologie neuropsychiatrique commune ? *Ann Méd Psychol* 2003;161:569-78.
- [4] Brenner PM, Wolf B, Rechlin T, et al. Benzodiazepine dependance: detoxification under standardized conditions. *Drug Alcohol Depend* 1991;29:195-204.

- [5] Briot M. Rapport sur le bon usage des médicaments psychotropes. Office parlementaire d'évaluation des politiques de santé, 2006 ; N° 3187 Assemblée Nationale et N° 422 Sénat.
- [6] Étude de la prescription et de la consommation des antidépresseurs en ambulatoire. In : Observatoire national de la prescription et de la consommation de médicaments. Paris: Agence du médicament 1998; Rapport N° 505086.
- [7] Ferreri M, Frenckell R, Mirabel V, et al. Une nouvelle échelle d'évaluation quantitative de l'anxiété, le FARD. *Encéphale* 1988;15:365-93.
- [8] Fontaine R, Mercier P, Beaudry P, et al. Bromazepam and diazepam in generalized anxiety: a placebo-controlled study of efficacy and withdrawal. *Psychopharmacol Bull* 1984;20(1):126-7.
- [9] Guesdon B, Messaoudi M, Lefranc-Millot, et al. A tryptic hydrolysate from bovine milk alpha S1-casein improves sleep in rats subjected to chronic mild stress. *Peptides* 2006;27:1476-82.
- [10] Guignon N, Morniche P, Sermet C. La consommation régulière de psychotropes. *Insee Première*, n° 310 du 27 avril 1994.
- [11] Higgitt AC, Lader MH, Fonagy P. Clinical management of benzodiazepines dependence. *BMJ* 1985;291:668-90.
- [12] Ingredia. Scientific Dossier, Lactium TM. Stress management through nutrition. Internal report, June 2004.
- [13] Innovation et Développement Pierre Fabre. Plantes et Médecines. Sériane : Brochure investigateur, janvier 2006.
- [14] Kim JH, Desor D, Kim YT, et al. Efficacy of alpha s1-casein hydrolysate on stress-related symptoms in women. *Eur J Clin Nutr* 2007;61(4):536-41.
- [15] Lanoir D, Canini F, Messaoudi M, et al. Long term effects of a bovine milk alpha-s1 casein hydrolysate on healthy low and high stress responders. 4th World Congress on Stress, Edinburgh 2002; Abstract P163.
- [16] Lecouvey M, Frochot C, Miclo L, et al. Two-dimensional H-NMR and CD structural analysis in a micellar medium of a bovine alpha s1-casein fragment having benzodiazepine-like properties. *Eur J Biochem* 1997;248:872-8.
- [17] Lemoine P. Anxiolytiques, hypnotiques : les facteurs sociaux de la consommation. Document GDR Psychotropes, Politique et Société 1999; N° 504 727.
- [18] Martin P, Brigon G, Furet JP, et al. The gene encoding alpha s1-casein is expressed in human mammary epithelial cells during lactation. *Le Lait. Dairy Science and Technology* 1996;76:523-35.

- [19] Messaoudi M, Lefranc-Millot C, Desor D, et al. Effects of a tryptic hydrolysate from bovine milk alpha s1-casein on hemodynamic responses in healthy human volunteers facing successive mental and physical stress situations. *Eur J Nutr* 2005;44:128-32.
- [20] Messaoudi M, Lalonde R, Schroeder H, Desor D. Anxiolytic-like effects and safety profile of a tryptic hydrolysate from bovine alpha S1-casein in rats. *Fund and Clin Pharmacol* 2008 (sous presse).
- [21] Miclo L, Perrin E, Driou A, et al. Characterization of alpha-casozepine, a tryptic peptide from bovine alpha s1-casein with benzodiazepine-like activity. *FASEB J* 2001;15:1780-82.
- [22] Morgenthaler T, Alessi C, Friedman L. Practice parameters for the use of actigraphy in the assessment of sleep disorders: an update for 2007. *Sleep* 2007;30(4):519-29.
- [23] Mullens E. Apprendre à dormir : leçons de sommeil. Paris: Editions Josette Lyon; 2005.
- [24] Mullens E, Becq JP, Boyes JP et al. Suggestion d'un protocole pour une prise en charge globale du sevrage des benzodiazépines. Document Sérène, Laboratoires Plantes et Médecines, Pierre Fabre.
- [25] Olajide D, Lader M. Depression following withdrawal from long-term benzodiazepine use: a report of four cases. *Psychol Med* 1984;14:937-40.
- [26] Pageat P. Pathologie du comportement du chien (2^o éd.). Maisons-Alfort: Éditions du Point Vétérinaire; 1998.
- [27] Pageat P. L'homme et le chien. Paris: Odile Jacob; 1999.
- [28] Power KG, Jerrom DW, Simpson RJ, Mitchell M. Controlled study of withdrawal symptoms and rebound anxiety after six week course of diazepam for generalized anxiety. *Br Med J* 1985;290:1246-8.
- [29] Recommandations de Bonnes Pratiques Cliniques (R6) rédigées par le Dr Rey M à partir d'un document écrit par le Dr Benoit O, validées par la Société française de recherche en médecine du sommeil (SFRMS) et disponibles sur son site.
- [30] Rickels K, Case WG, Downing RW, Winokur A. Long-term diazepam therapy and clinical outcome. *JAMA* 1983;250:767-71.
- [31] Rosenberg HC, Chiu TH. Time course for development of benzodiazepine tolerance and physical dependence. *Neurosci Biobehav Rev* 1985;9:123-31.
- [32] Saint-Hilaire (de) Z, Messaoudi M, Desor D, Kobayachi T. Effects of a bovine alpha s1-casein tryptic hydrolysate (CTH) on sleep disorder in Japanese general population. *The Open Sleep Journal* 2009 (sous presse).
- [33] Schering-Plough Vétérinaire. Dossier technique Zylkène.

- [34] Schroeder H, Violle N, Messaoudi M, et al. Effects of ING-911, a tryptic hydrolysate from bovine milk alpha s1-casein on anxiety of Wistar male rats measured in the conditioned defensive burying (CDB) paradigm and the elevated plus maze test. *Behav Pharmacol* 2003;14(S1):31.
- [35] Soderholm JD, Perdue MH. Stress and gastrointestinal tract. II. Stress and intestinal barrier function. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001;280:G7-G13.
- [36] Violle N, Messaoudi M, Lefranc-Millot C, et al. Ethological comparison of the effects of a bovine alpha s1-casein tryptic hydrolysate and diazepam on the behaviour of rats in two models of anxiety. *Pharmacol Biochem Behav* 2006;84:517-23.
- [37] Ware J, Konsiski M, Keller S. A 12-item short-form health survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Med Care* 1996;34(3):220-33.
- [38] Zarifian E. *Le prix du bien-être*. Paris: Odile Jacob; 1996.

Discussion

Pr F. Rouillon – À quel volume de lait correspondent 400 mg d'hydrolysate de caséine de lait bovin ?

Dr M.-Th. Haumonté – Où et comment trouver le produit (hydrolysate tryptique de caséine alpha-S1 de lait bovin) ?

Pr J.-S. Guelfi – Quels sont les effets obtenus par les cycles de sommeil ? Existe-t-il des modifications semblables à celles que l'on observe avec les benzodiazépines ?

Dr J.-P. Luauté – Vous avez répondu partiellement à ma question en disant qu'il n'y avait pas de dépendance chez l'animal. Mais que s'est-il passé quand vous avez interrompu le produit chez ces patients dépendants aux benzodiazépines que vous avez sevrés avec succès ?

Réponse du rapporteur, M. Bénézech – Je remercie tout d'abord les intervenants à notre communication. Je répondrai en premier au Pr Rouillon qu'il faut environ 56 ml de lait bovin pour obtenir 400 mg d'hydrolysate de caséine alpha-S1. Le Dr Haumonté souhaite être renseignée sur la façon de se procurer le produit. Bien que notre communication ait un but strictement scientifique et non commercial, aucun des signataires n'appartenant à un laboratoire pharmaceutique concerné, je peux lui préciser que le produit de base, appelé « Lactium », est fabriqué par une société française, Ingredia Nutritional (Arras, France). Le

complément alimentaire à visée anti-stress et anxiolytique, dénommé « Sériane », est commercialisé par les Laboratoires Pierre Fabre (Castres, France). Au Pr Guelfi, qui s'interroge sur l'impact du produit sur les cycles du sommeil, je répondrai que les benzodiazépines possèdent en particulier des propriétés hypnotiques et des effets secondaires qui modifient l'architecture du sommeil. Elles raccourcissent la durée du sommeil paradoxal et présentent ainsi des effets résiduels diurnes comme de la somnolence, de la fatigue, une diminution des performances psychomotrices et des troubles de l'humeur (irritabilité). L'intérêt de l'hydrolysate de caséine alpha-S1 de lait bovin est qu'il ne présente pas d'effets latéraux comme ceux des benzodiazépines. Les résultats précliniques montrent, qu'au contraire des benzodiazépines, ce produit prolonge la durée du sommeil paradoxal et favorise ainsi un repos réparateur sans effet résiduel diurne. En ce qui concerne la question du Dr Luauté sur la dépendance, on peut préciser que, chez l'animal, les tests précliniques n'ont pas montré de pharmacodépendance à l'hydrolysate de caséine alpha-S1 après un traitement chronique de 30 ou 90 jours. Chez les sujets humains, dans les cas d'anxiété modérée, deux semaines après l'arrêt d'un traitement de 30 jours, on observe toujours les effets bénéfiques du produit, mais sans expression de syndrome de sevrage. Bien entendu, d'autres essais cliniques portant sur des périodes beaucoup plus prolongées doivent être envisagés pour tester la tolérance et la dépendance au produit sur un très long cours. Enfin, il me paraît nécessaire de préciser à nouveau que la caséine alpha-S1 de lait bovin comporte un décapeptide, l'alpha-casozépine, avec une activité anxiolytique (fragment 91-100) et des fractions peptidiques opioïdes à visée antalgique (fragments 90-95, 90-96 et 91-95). Cependant, ces fractions opioïdes, appelées « exorphines », ne sont pas libérées lors de l'hydrolyse trypsique de la protéine. En effet, ces trois peptides, agonistes des récepteurs opioïdes (voir par exemple les revues d'ensemble pour les peptides bio-actifs : *Journal of Dairy Science* 2000;83(6):1187-95 et *International Dairy Journal* 2005;15:1-15), n'apparaissent qu'en cas d'hydrolyse de la caséine alpha-S1 avec de la pepsine. Le problème qui se pose alors est de savoir si l'adulte humain qui consomme de l'alpha-casozépine, et qui utilise pour digérer sa pepsine gastrique, ne peut pas scinder cette molécule et libérer le fragment opioïde 91-95 ? Quoiqu'il en soit, nous restons dans des processus métaboliques physiologiques avec des doses extrêmement faibles qui ne paraissent pas avoir d'action opioïde perceptible (effet dose-réponse ?) d'après les essais précliniques et cliniques déjà réalisés sur l'animal et sur l'humain.