

Document Interne
Traduction en français de l'article publié
dans le volume 43 - n°1 - février 2015 du
Journal of International Medical Research

BURNOUT : évaluation de l'efficacité et de la tolérance
de TARGET 1® (SOLUTION EPUISEMENT) sur la fatigue
professionnelle (burnout)

Alain Jacquet¹, Adeline Grolleau^{1,2}, Jérémy Jove^{2,3}, Régis Lassalle^{2,3}, Nicholas Moore^{1,2,4,5}

1 : Département de Pharmacologie clinique - Université Bordeaux Ségalen - BORDEAUX - France

2 : INSERM CIC-P0005, F-33076 BORDEAUX - France

3 : ADERA, 162 Avenue Albert Schweitzer - 60040 - 33608 - PESSAC - France

4 : INSERM U657 - F-33076 BORDEAUX - France

5 : Centre Hospitalier Universitaire de BORDEAUX - f-33076 BORDEAUX - France

Informations générales :

- Numéro ID-RCN (AFSSAPS) : 2012-A00096 - 37 (agrément de l'Agence)
 - CPP Sud Ouest et Outre Mer III : accord du 28 mars 2012
 - Enregistrement sur le site ClinicalTrials.gov : ID NCT01599169 - 24 mars 2012
 - Dates début et fin d'essai : 30 mars 2012 - 5 février 2013
-

Contact :

Dr Alain JACQUET
Département de Pharmacologie
Université Bordeaux Ségalen
Bâtiment 1a - Case 36
33 076 BORDEAUX cedex - France

docteur.alain.jacquet@wanadoo.fr

Lors de la mise en œuvre de l'essai clinique, le complément alimentaire devant être évalué avait pour nom de référence le nom de code TARGET 1®.
Ce produit est commercialisé en France sous le nom de Solution Epuisement Physique et Emotionnel de NMC Lab (SOLUTION EPUISEMENT) dans le rapport ci-après.

ABSTRACT :

Objectif : étude de l'effet d'un complément alimentaire (SOLUTION EPUISEMENT) : une association de casozépine, taurine, eleutherococcus senticosus et extramel) sur la symptomatologie du burnout.

Méthodes : un essai randomisé en double aveugle versus placebo a été conduit pendant 12 semaines sur des professionnels en contact avec des patients des élèves ou des clients. Tous étaient impactés par le burnout, avec un score ≥ 4 à l'échelle Burnout Measure Scale (BMS-10). Le critère principal d'évaluation était la modification du score de BMS-10, les critères secondaires comprenaient les scores des échelles Maslach's Burnout Inventory scale - Human Service Survey (MBI-HSS) et Beck Depression Inventory. Cinq scores sont évalués.

Résultats : Quarante vingt sept volontaires sont inclus dans l'essai. 44 reçoivent le produit actif (groupe verum), 43 reçoivent le placebo. Après 12 semaines de prise, le groupe placebo montre une amélioration significative pour les scores BMS-10, MBI-HSS "épuisement" et Inventaire de dépression de BECK, mais les scores MBI-HSS "dépersonnalisation" et "accomplissement des tâches" ne sont pas améliorés. Si on compare les deux groupes, l'amélioration significative du groupe verum par rapport au groupe placebo est mise en évidence pour les cinq scores.

Conclusion : Après 12 semaines de prise, SOLUTION EPUISEMENT améliore significativement la symptomatologie du burnout.

Article reçu par le journal le 7 juin 2014
Acceptation de publication le 10 octobre 2014

Ces résultats ont fait l'objet d'une présentation orale au Congrès P2T (Pharmacologie, Physiologie et Thérapeutique) de Poitiers - France - 22-24 avril 2014.
Abstract n° CO-109

Auteur correspondant :

Docteur Alain JACQUET
Département de Pharmacologie
Université Bordeaux Ségalen
Bâtiment 1a - Case 36
CHI Pellegrin
33 076 BORDEAUX cedex - FRANCE
Email : docteur.alain.jacquet@wanadoo.fr

INTRODUCTION

Le burnout a été décrit en 1969 pour des professionnels qui étaient en contact avec des patients. Puis ce concept a évolué pour y inclure des professionnels qui n'avaient pas de contact avec des patients, des élèves ou des clients, et il est maintenant décrit comme une crise en relation avec le travail et non plus comme une crise de la relation avec les personnes "aidées" pendant le travail ¹⁻⁸. Le premier outil d'évaluation, l'échelle Maslach Burnout Inventory's - Human Service Survey (MBI-HSS) ⁹ comprend 22 items et il est spécifiquement utilisé pour des professionnels en contact avec des patients des élèves ou des clients. MBI-HSS a pour but de déterminer la relation entre le professionnel et les personnes "aidées". Puis cet outil fut adapté pour une utilisation générale avec l'échelle BMS-10 ¹⁰ dans laquelle le nombre d'items a été réduit (10 au lieu de 22).

Il n'y a pas de traitement standardisé du burnout. Différentes formes d'aide psychologique sont régulièrement utilisées ^{11,12}, avec un dialogue qui joue un rôle important. Le traitement médical du burnout est nettement centré sur la prescription de médicaments anxiolytiques ou antidépresseurs, qui ne sont pas toujours efficaces. Divers essais concernant des plantes ont donné des résultats peu satisfaisants ¹³⁻¹⁵, excepté un essai randomisé sur *Rhodiola Rosea* (60 patients) qui a permis de mettre en évidence un effet "anti fatigue" et une amélioration des symptômes du burnout ^{16,17}.

Un complément alimentaire, spécifiquement fabriqué pour la présente étude par les Laboratoires WOLFS (Zijndrecht, Belgique, Certificat GMP : BE/2012/074), a été développé pour agir sur les différents aspects du syndrome d'épuisement professionnel. SOLUTION EPUISEMENT comprend quatre ingrédients :

- Casozépine (fraction de la caséine de lait) : considérée dans la pharmacopée française comme une benzodiazépine-like ayant une action sur les symptômes de la dépression, toujours présente dans le burnout ¹⁸⁻²⁰.
- Extramel : extrait d'un melon riche en anti oxydants (superoxyde dismutase) qui réduit l'oxydation cellulaire (accélérée dans le burnout en raison des troubles du sommeil et de l'humeur, de la fatigue, du stress ...) ²¹
- Taurine : connue pour ses propriétés énergisantes et "anti fatigue" ²²⁻²⁴.
- Eleutherococcus senticosus : classé comme plante adaptogène ²⁵⁻²⁷ proche du ginseng, il permet d'accroître la résistance au stress, constant dans le burnout.

La composition de SOLUTION EPUISEMENT est décrite au paragraphe "randomisation et traitement". La dose usuelle de SOLUTION EPUISEMENT est de deux comprimés par jour à prendre le matin.

L'hypothèse du présent essai était que l'efficacité de SOLUTION EPUISEMENT pouvait être confirmée si au terme de l'essai le score de l'échelle BMS-10 du groupe verum diminuait de 1,5 point (soit environ 30 %), après soustraction de la diminution de score du groupe placebo. Cet essai devait permettre d'évaluer l'efficacité et la tolérance de SOLUTION EPUISEMENT au moyen d'une méthodologie en double aveugle, randomisée, versus placebo, sur des patients volontaires présentant un syndrome de burnout, en utilisant plusieurs outils d'évaluation ²⁸⁻³⁴.

METHODOLOGIE

Schéma de l'étude :

essai conduit pendant 12 semaines, en double aveugle (verum/placebo), randomisé, sur deux groupes parallèles, dans le département de pharmacologie de l'université Bordeaux Ségalen - Bordeaux - France - entre mars 2012 et février 2013.

Les inclusions ont été stoppées en juin juillet et août 2012 afin de ne pas avoir d'interférence avec les vacances d'été. Les participants ont été inclus consécutivement, comme décrit ci-après. Tous les volontaires ont signé un consentement éclairé.

L'autorisation de mise en œuvre de l'essai a été accordée par

- AFSSAPS - Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé - sous la référence 2012-A00096-37
- Le Comité de Protection des Personnes Sud Ouest et Outre Mer III - 28 mars 2012
- Et il a été enregistré sur le site "clinicaltrials.gov" - numéro NCT01599169.

Le produit portait alors son premier nom de code : B-BACK.

Trois contrôles étaient prévus à 6 semaines d'intervalle : V1-J0, V2-J42 et V3-J84, durant lesquels les différents outils d'évaluation étaient utilisés :

- BMS-10¹⁰ : un score
- MBI-HSS⁹ : trois scores
- Inventaire de dépression de Beck²⁹⁻³¹ : un score

Tous les contrôles et toutes les évaluations ont été réalisés par le même médecin investigateur (Dr AJ).

A chaque contrôle, les participants étaient interrogés sur leur famille, leurs relations sociales et professionnelles. Les procédures d'entretien sont décrites ci-après. Les sujets évaluent également la sécurité et la tolérance du complément alimentaire qu'ils prennent. A V1-J0, les volontaires signent un consentement éclairé après vérification des critères d'inclusion et de non inclusion avant de se voir attribuer un numéro de participation et de recevoir une boîte de 100 comprimés de produit, actif ou placebo. Les comprimés non utilisés doivent être rapportés à V2-J42 et V3-J84.

A V2 et V3, les interrogatoires sont focalisés sur l'évolution de la symptomatologie (identique, mieux, moins bien) depuis la dernière visite et les effets indésirables sont enregistrés. A V2, les volontaires reçoivent une nouvelle boîte de 100 comprimés. La compliance est calculée pour chaque groupe à V2 et à V3, selon la formule : nombre réel de comprimés utilisés / nombre théorique de comprimés qui auraient dû être utilisés.

Population :

L'essai a été annoncé au sein de l'université du Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux, dans des journaux locaux, ainsi que dans la salle d'attente de quelques médecins généralistes. L'étude avait pour but d'inclure une population diversifiée de professionnels. Les volontaires étaient ensuite interrogés dans le respect de leur anonymat afin de pouvoir parler en toute confiance.

Le protocole prévoyait que l'inclusion coïncidait avec la date d'entrée des volontaires dans l'essai. Les critères d'inclusion principaux étaient :

- personnes âgées de 18 à 65 ans (voir note en bas de page),
- signature du consentement éclairé pour acceptation de l'essai et de ses procédures
- personnes en contact avec des patients des élèves ou des clients (pour pouvoir utiliser l'échelle MBI-HSS)
- score ≥ 4 à l'échelle BMS-10 (correspondant à exposition au burnout, haut ou très haut degré d'exposition au burnout)
- personnes en activité professionnelle continue (pas d'inclusion si des congés \geq une semaine sont prévus pendant l'essai)
- personnes ne prenant pas de traitement anxiolytique ou antidépresseur.

Note : erreur dans l'article. Critères d'âge = 30 à 65 ans.

Les volontaires n'étaient pas inclus s'ils présentaient des critères de non inclusion ou d'exclusion :

- intolérance au lactose (en raison de la présence de casozépine)
- arrêt de travail prévu de plus de une semaine pendant l'essai
- changement prévu de profession ou de conditions de travail

Pas de critères de non inclusion portant sur les éventuels problèmes médicaux présentés.

Pour chaque participant, le burnout a été formellement identifié par le médecin investigateur (Dr AJ) à l'aide de l'interrogatoire et des outils d'évaluation (BMS-10, MBI-HSS et Inventaire de dépression de Beck) qui étaient utilisés durant le contrôle de V1. Aucun autre investigateur n'est intervenu. L'impaction par le burnout a donc été confirmée au moyen des scores des échelles utilisées à l'inclusion, utilisés ensuite pour juger de l'évolution du burnout pour chaque participant.

Randomisation et traitement :

La randomisation a été établie au moyen du logiciel SAS, version 9,3 (SAS Institute, Cary, NC, USA), par blocs de 6. Elle a été réalisée par l'unité CIC-P0005 de l'INSERM (Institut National de la Statistique et de la Recherche Médicale) - Bordeaux - France. Le produit à l'étude sera commercialisé dans différents pays dès janvier 2015 par des sociétés de distribution.

Composition de SOLUTION EPUISEMENT (pour un comprimé) :

- Casozépine - Hydrolysate trypsique de caséine α -S1 de lait bovin : 75 mg
- Extramel : 5 mg
- Taurine : 50 mg
- Eleutherococcus senticosus : 50 mg d'extrait sec correspondant à 1,25 mg d'eleuthérosides (note : varie en fonction du titrage de l'extrait sec en eleuthérosides).

Les comprimés de placebo ne contiennent que les composants inactifs (stéarate de magnésium, aérosil 20, cellulose microcristalline, huile hydrogénée végétale.....). Les comprimés verum et placebo sont d'apparence identique. Tous les participants devaient prendre deux des comprimés alloués chaque jour après le petit déjeuner, avec un verre d'eau, pendant douze semaines.

Procédures d'interrogatoire :

Tous les contrôles, réalisés par le même médecin investigateur, ont duré en moyenne 1 h 30. Les scores des échelles ont été calculés. Ensuite, les participants devaient s'exprimer librement et en détail à propos de leurs conditions de travail (incluant les difficultés rencontrées avec les personnes "aidées", les relations avec leurs collègues et leur hiérarchie), de leur famille et de leurs relations sociales. L'ensemble des données résultant des échelles et des interrogatoires permettait d'affiner le diagnostic de burnout et de vérifier la véracité des problèmes professionnels qui en étaient à l'origine, et de quantifier leur incidence sur la vie familiale et sociale. Il leur était ensuite demandé de donner des détails sur les contraintes ressenties et sur la dégradation de leurs relations diverses (professionnelles, sociales, familiales.....).

Durant l'interrogatoire, il était demandé aux volontaires de donner des précisions sur la qualité de leur vie familiale et professionnelle, la qualité du sommeil et l'énergie. Ces éléments ont été mesurés au moyen d'Echelles Visuelles Analogiques (EVA). Les EVA sont une ligne de 100 mm sur laquelle le sujet place un curseur entre 0 (borne gauche = très mauvais) et 100 (borne droite = très bon). Une amélioration se manifeste donc par une augmentation du score.

Outils principaux d'évaluation :

Le principal critère de jugement était les modifications du score de l'échelle BMS-10. Il résulte de la cotation de dix items (fatigue, déception par certaines personnes, désespoir, sentiment de "pression", état maladif, sentiment d'échec, difficultés au sommeil, sentiment de solitude, de dépression, de "ras le bol"). Chaque item est noté de 1 à 7 selon la fréquence avec laquelle il est ressenti (jamais, presque jamais, rarement, parfois, souvent, très souvent, toujours). Les notes obtenues pour chaque item sont additionnées et ce total est divisé par 10 : c'est le score BMS-10. Une amélioration se traduit par une baisse du score. L'interprétation des niveaux de burnout est donnée dans le tableau n° 1.

Tableau n° 1 - Interprétation de l'échelle BMS-10

Score BMS-10	Degré d'exposition au burnout
≤ 2,4	: Très bas
2,5 - 3,4	: Bas
3,5 - 4,4	: Présence d'une exposition au burnout
4,5 - 5,4	: Haut degré d'exposition au burnout
≥ 5,5	: Très haut degré d'exposition au burnout

Outils secondaires d'évaluation :

Ils incluent l'échelle MBI-HSS et l'Inventaire de dépression de Beck.

- MBI-HSS comprend 22 items divisés en trois catégories : épuisement professionnel, dépersonnalisation, accomplissement des tâches (ou accomplissement personnel). Chaque item de chaque catégorie est noté de 0 à 6 en fonction de sa fréquence (jamais, presque jamais, rarement, parfois, souvent, très souvent, toujours). Les cotations de chaque item sont additionnées pour chaque catégorie.
 - Solution EPUISEMENT professionnel (9 items) : score = 0 à 54. Amélioration si diminution.
 - Dépersonnalisation (5 items) : score = 0 à 30. Amélioration si diminution.
 - Accomplissement des tâches (8 items) : score = 0 à 48. Amélioration si augmentation.

L'interprétation est donnée dans le tableau n° 2.

Tableau n° 2 - Interprétation de l'échelle MBI-HSS

Solution EPUISEMENT professionnel	Dépersonnalisation	Accomplissement tâches
≤ 17 : Burnout bas	≤ 5 : Burnout bas	≥ 40 : Burnout bas
18-29 : Burnout modéré	6-11 : Burnout modéré	34-39 : Burnout modéré
≥ 30 : Burnout élevé	≥ 12 : Burnout élevé	≤ 33 : Burnout élevé

- Inventaire de dépression de Beck : échelle spécifique pour la dépression, souvent prononcée chez les sujets impactés par le burnout²⁹⁻³¹. Elle comprend 21 items (tristesse, pessimisme, sentiment d'échec, perte de plaisir, sentiment de culpabilité, sentiment de punition, baisse de l'estime de soi, auto critique, pensées suicidaires, pleurs, agitation, perte d'intérêt, indécision, auto dépréciation, perte d'énergie, changement dans le sommeil, irritabilité, changement dans l'appétit, difficulté de concentration, fatigue, perte de libido). Tous ces items sont cotés de 0 à 3 et leur somme constitue le score, qui varie de 0 à 63. Amélioration si diminution.

L'interprétation est donnée dans le tableau n° 3.

Tableau n° 3 - Interprétation de l'inventaire de dépression de Beck

0 - 10	: Normal
11 - 16	: Troubles bénins de l'humeur, mais corrections à apporter
17 - 20	: Seuil de la dépression clinique
21 - 30	: Dépression modérée
31 - 40	: Dépression sévère
41 - 63	: Dépression extrême

Analyse statistique :

Les data sont habituellement présentés avec la moyenne \pm (écart type). Toutes les analyses ont été réalisées avec le logiciel SAS version 9.2 (SAS Institute) par l'unité CIC-POOO5 INSERM - Bordeaux - France.

Analyse réalisée "en intention de traiter". Des analyses de sensibilité ont été réalisées sur les résultats du critère principal.

Comparaisons intra groupes : seuil de signification = 5 % en formulation bilatérale : test de Student - test non paramétrique des rangs appariés de Wilcoxon - modèles de régression pour données répétées (type GLM).

Comparaisons inter groupes : seuil de signification = 5 % en formulation bilatérale : test du Chi-2 de Pearson - test de Student - modèles de régression pour données répétées (type GLM).

Une valeur $p < 0,05$ était considérée comme statistiquement significative.

RESULTATS

44 volontaires sont inclus dans le groupe verum : 18 hommes et 26 femmes, âgés de 29 à 61 ans (moyenne d'âge : 46,9 ans).

43 volontaires sont inclus dans le groupe placebo : 14 hommes et 29 femmes, âgés de 27 à 63 ans (moyenne d'âge : 45,6 ans).

Deux participants de moins de 30 ans ont été inclus. Nous considérons qu'il s'agit d'une déviation mineure. Deux volontaires ont été exclus de l'essai avant V2-J42 car ils présentaient des critères d'exclusion (arrêt de travail prolongé et mise sous anxiolytique). En conséquence, les analyses pour V2 et V3 sont réalisées sur une base de 85 observations valides. Les volontaires sont issus d'une vaste gamme de catégories professionnelles de différents secteurs économiques.

Les professions des volontaires sont listées dans le tableau n° 4

Tableau n° 4 : Professions des volontaires -

Professions	Groupe verum n = 44	Groupe placebo n = 43
Professionnels de santé	: 5	8
Enseignants (instituteurs et professeurs)	: 3	3
Policiers - Pompiers - Agents de sécurité	: 2	4
Travailleurs sociaux et aide éducatifs	: 7	2
Nurseries et gardes d'enfants	: 2	0
Enquêteurs	: 2	1
Finance - Banque - Crédit - Comptabilité	: 5	3
Personnels hospitaliers (contact avec les patients)	: 1	2
Plateformes téléphoniques & travail en agence	: 1	5
Entreprises et fonction publique	: 5	4
Agents de mairie	: 2	2
Restauration et viticulture	: 0	2
Techniciens	: 1	1
Commerce	: 6	5
Transport	: 2	1

L'inhomogénéité professionnelle qui semble apparaître entre les deux groupes n'est qu'apparente. Par exemple, deux assistantes sociales peuvent avoir un environnement professionnel très différent. L'une d'elles travaille dans son bureau avec des familles en grande difficulté (perte d'emploi, expulsion du logement, violence, grande criminalité). Il n'y a pas de fatigue physique mais l'impact psychologique est majeur. L'autre travaille dans une vaste zone rurale, au service de paysans et de fermiers, traitant des questions de protection de l'enfance (travail forcé à la ferme, absentéisme scolaire), avec de multiples déplacements. Son travail génère une fatigue physique intense mais l'impact psychologique n'est pas trop important. Ces deux volontaires ont le même travail (assistante sociale) mais leurs conditions de travail ne sont pas homogènes. Aucun volontaire n'a d'antécédents médicaux ou dépressifs notables, ce qui est peut être dû au fait que les volontaires sous anxiolytiques ou sous antidépresseurs ne pouvaient pas être inclus dans cet essai.

Les scores des différentes échelles (outils principaux et secondaires d'évaluation) sont présentés dans le tableau n° 5, de même que les résultats des analyses statistiques intra et inter groupes.

Tableau n° 5 - Scores des échelles à V1 V2 V3 - Variations V1 - V3 - Significativité (S)

Echelle	Groupe	V1 J0	V2 J42	V3 J84	V1 - V3	Variation intra groupes	Variation inter groupes
BMS-10	verum	5.0	3.6	2.7	- 2.3 (± 0.9) soit : - 45.9 %	↘ S p < 0.0001	p < 0.0001
	placebo	4.9	4.6	4.3	- 0.6 (± 0.8) soit : - 11.7 %	↘ S p < 0.0001	
MBI-HSS épuisement prof.	verum	39.6	26.7	16.7	- 22.9 (± 9.6) soit : - 57.6 %	↘ S p < 0.0001	p < 0.0001
	placebo	37.2	34.9	33.4	- 3.7 (± 7.0) soit : - 9.1 %	↘ S p = 0.0058	
MBI-HSS dépersonna- lisation	verum	15.7	11.2	7.8	- 7.9 (± 4.8) soit : - 50.3 %	↘ S p < 0.0001	p < 0.0001
	placebo	15.6	15.6	15.2	- 0.4 (± 3.0) soit : - 0.8 %	NS p = 0.5273	
MBI-HSS accomplis- sement des taches	verum	29.9	34.4	37.3	+ 7.4 (± 5.6) soit : + 29.5 %	↗ S p < 0.0001	p < 0.0001
	placebo	28.7	29.3	29.4	+ 1.1 (± 5.4) soit : + 6.0 %	NS p = 0.2756	
Inventaire dépression de Beck	verum	32.6	15.5	7.9	- 24.7 (± 11.0) soit : - 75.5 %	↘ S p < 0.0001	p < 0.0001
	placebo	30.7	25.0	24.5	- 6.8 (± 9.6) soit : - 20.4 %	↘ S p < 0.0001	

Les data sont présentées :

Moyenne à chaque temps (V1 V2 V3). Moyenne ± écart type pour V1 V3. Variations en % pour V1 V3 (entre parenthèses).

Note : les variations des scores entre V1 et V3 sont calculées d'après les scores individuels et non d'après les moyennes des scores. Ce ne sont pas les différences des moyennes mais les moyennes des différences. Valeurs obtenues en soustrayant le score V3 de celui de V1 pour chaque volontaire, puis en effectuant le calcul de la moyenne de toutes ces différences. Dans les tableaux, il peut donc y avoir une légère différence) entre les résultats consignés dans les colonnes d'évolution des scores (leur différence entre V1 et V3) et les calculs susceptibles d'être réalisés par le lecteur en utilisant les données consignées dans les colonnes de moyennes de scores. Idem pour les pourcentages.

Dans le groupe placebo, deux des quatre scores des échelles burnout varient de façon significative, de même que le score de l'Inventaire dépression de Beck, après douze semaines d'essai. Moyenne \pm écart type (ET) :

- BMS-10 : diminue de $- 0,6 \pm 0,8$ (- 11,7 % ; $p < 0,0001$).
- MBI-HSS épuisement : diminue de $- 3,7 \pm 7,0$ (- 9,1 % ; $p = 0,0058$).
- MBI-HSS dépersonnalisation et MBI-HSS accomplissement des tâches : pas de diminution significative.
- Inventaire de Beck : diminue de $- 6,8 \pm 9,6$ (- 20,4 % ; $p < 0,0001$).

Dans le groupe verum, tous les scores (burnout et inventaire de Beck) diminuent de façon significative au terme des 12 semaines d'essai.

- BMS-10 : diminue de $- 2,3 \pm 0,9$ (- 45,9 % ; $p < 0,0001$).
- MBI-HSS épuisement : diminue de $- 22,9 \pm 9,6$ (- 57,6 % ; $p < 0,0001$).
- MBI-HSS dépersonnalisation : diminue de $- 7,9 \pm 4,8$ (- 50,3 % ; $p < 0,0001$)
- MBI-HSS accomplissement tâches : augmente de $+ 7,4 \pm 5,6$ (+ 29,5 % ; $p < 0,0001$)
- Inventaire de Beck : diminue de $- 24,7 \pm 11,0$ (- 75,5 % ; $p < 0,0001$).

Pour tous les scores, l'amélioration observée dans le groupe verum est significativement supérieure à celle observée dans le groupe placebo (toujours $p < 0,0001$).

En pondérant le score brut du groupe verum par soustraction de celui du groupe placebo, le score du groupe verum diminue de 1,7 (- 34,2 %). Cette diminution est supérieure à celle spécifiée dans le protocole (1,5) et confirme l'efficacité de SOLUTION EPUISEMENT pour l'amélioration de la symptomatologie du syndrome d'épuisement professionnel (burnout).

Le tableau n° 6 présente les niveaux de burnout présentés par chaque participant à V1 et à V3. A la fin de l'essai, les symptômes du syndrome d'épuisement professionnel se sont beaucoup plus améliorés dans le groupe verum que dans le groupe de placebo.

Tableau n° 6 - Degré d'exposition au burnout évalué d'après le score de BMS-10

Niveau d'exposition au burnout :	groupe verum n = 44		groupe placebo n = 41*	
	V1-J0	V3-J84	V1-J0	V3-J84
Très bas	0	19	0	2
Bas	0	15	0	3
Présence de burnout	6	8	9	18
Haut degré d'exposition	33	2	26	14
Très haut degré d'exposition	5	0	6	4

* : deux sujets ont été exclus en cours d'essai.

Très peu d'effets indésirables ont été rapportés par les participants.

Dans le groupe placebo, on note quelques troubles mineurs de la sphère digestive (selles molles, constipation modérée, légères perturbations gastriques, reflux gastro oesophagien). Tous ont disparu dans les cinq jours, à l'exception d'une augmentation modérée de la fréquence des selles.

Dans le groupe verum, on note quelques événements indésirables de la sphère digestive (diarrhée pendant 48 heures, constipation modérée et légères flatulences). Tous ont disparu dans les cinq jours, à l'exception de deux volontaires qui ont présenté une constipation modérée jusqu'au terme de l'essai.

Aucun traitement n'a été nécessaire pour ces événements.

Les autres événements indésirables n'ont pas été imputés au produit à l'étude :

groupe placebo : cystite, sinusite, bronchite, jambes lourdes

groupe verum : chute, otalgie, infection orale par herpès virus

La tolérance du produit SOLUTION EPUISEMENT est jugée excellente au terme de l'essai.

La compliance dans le groupe verum est de 98,4 % ($\pm 5,3$) à V2 et 98,3 % ($\pm 4,7$) à V3. Dans le groupe placebo, elle est de 97,2 % ($\pm 6,0$) à V2 et 97,0 % ($\pm 5,8$) à V3.

La qualité de la vie professionnelle, de la vie familiale, du sommeil et l'énergie ont été évalués au moyen d'Echelles Visuelles Analogiques (EVA). Une amélioration significative a été observée dans les deux groupes, à l'exception de la qualité du sommeil dans le groupe placebo. La comparaison des deux groupes montre une amélioration significativement supérieure dans le groupe verum pour l'ensemble de ces items.

Le tableau n° 7 retrace les données des EVA.

Tableau n° 7 - Données des EVA et résultats statistiques (significativité = S)

V1	V2	V3	Conclusion intra groupe V1/V3	Conclusion inter groupes V1/V3
Qualité de la vie professionnelle				
● Active				
27.0 (± 12.8)	47.9 (± 16.0)	66.3 (± 17.5)	S : p < 0.0001	Mieux dans le groupe verum p < 0.0001
● Placebo				
27.0 (± 17.3)	35.0 (± 20.5)	37.8 (± 21.8)	S : p = 0.0005	
Qualité de la vie familiale				
● Active				
43.6 (± 21.4)	53.4 (± 19.3)	67.3 (± 20.8)	S : p < 0.0001	Mieux dans le groupe verum p < 0.0001
● Placebo				
51.7 (± 25.5)	55.7 (± 22.7)	57.0 (± 22.9)	S : p = 0.0357	
Qualité du sommeil				
● Active				
29.0 (± 25.7)	47.3 (± 23.6)	58.5 (± 25.1)	S : p < 0.0001	Mieux dans le groupe verum p = 0,0002
● Placebo				
34.6 (± 23.2)	42.5 (± 21.3)	41.6 (± 22.3)	NS : p = 0.0888	
Energie				
● Active				
27.3 (± 19.0)	48.6 (± 19.1)	65.2 (± 21.7)	S : p < 0.0001	Mieux dans le groupe verum p < 0.0001
● Placebo				
30.9 (± 18.5)	38.4 (± 17.8)	42.3 (± 20.2)	S : p = 0.0013	

Les data sont présentées avec moyenne (\pm écart type).

Pour les comparaisons intragroupes : seuil de signification = 5 % en formulation bilatérale : test de Student - test non paramétrique des rangs appariés de Wilcoxon - modèles de régression pour données répétées (type GLM).

Comparaisons inter groupes : seuil de signification = 5 % en formulation bilatérale : test du Chi-2 de Pearson - test de Student - modèles de régression pour données répétées (type GLM).

Une valeur $p < 0,05$ était considérée comme statistiquement significative

Les interrogatoires réalisés à chaque contrôle avaient pour but de faire clairement s'exprimer les professionnels sur les difficultés rencontrées au travail, incluant un épuisement moral ou physique résultant d'une trop lourde charge de travail,

- manque de moyens
- atmosphère délétère dans l'entreprise,
- hiérarchie intransigeante et souvent déshumanisée
- l'employé devenant un "outil de production".

Ces différents éléments sont souvent responsables de ces désordres. Les volontaires ont décrit un profil typique des contraintes qu'ils pensaient être à l'origine de leur burnout :

- trop fortes exigences de la hiérarchie : impossible de réaliser le travail exigé.
- charge de travail accrue à réaliser dans un délai de plus en plus court entraînant une extrême fatigue et une dépersonnalisation.
- moyens (outil de travail ou temps disponible pour le réaliser) de plus en plus réduits pour une même quantité de travail exigée.
- attitude inhumaine de l'environnement : machisme, intimidation, racisme, harcèlement moral ou sexuel, sentiment de supériorité des cadres.....

Les volontaires signalent que ce malaise au travail a rapidement eu des conséquences sur leur vie professionnelle : perte de motivation, réduction des performances, développement d'un syndrome dépressif même chez ceux qui n'avaient pas d'antécédents, agressions envers les supérieurs ou les collègues, avec une incidence rapide sur leur vie familiale et sociale : perte du sommeil, fatigue, irritabilité, perte progressive du dialogue entre époux ou envers les enfants, perte d'intérêt pour la vie sociale. Puis un sentiment de solitude s'installe.

Les volontaires souhaitant participer à l'essai clinique étaient attirés parce qu'il se déroulait dans un centre hospitalo-universitaire, sous contrôle médical, et ils voulaient saisir l'opportunité de pouvoir enfin parler de leurs problèmes de façon complètement anonyme, ce qui pour eux était un vrai soulagement. L'absence des employeurs ou des médecins du travail (note : sur le site de l'essai) augmentait cette notion de confiance anonyme. Ces volontaires ont signalé qu'il ne parlaient que rarement de leurs problèmes de burnout, même avec leur propre médecin.

Discussion

Ces 12 semaines d'étude clinique, conduites sur des professionnels affectés par le burnout au moyen de trois échelles validées à l'international, ont démontré une amélioration importante et significative des cinq scores dans le groupe verum, et une amélioration modérée mais significative pour trois scores dans le groupe placebo.

Pour l'échelle évaluant le critère principal (BMS-10), on note une diminution du score dans les deux groupes au terme de l'essai. Cependant, en pondérant la diminution du groupe verum par celle du groupe placebo, le groupe verum montre une diminution de 1,7 point (- 34,2 %). Cette diminution est supérieure à celle proposée dans le protocole pour confirmer l'efficacité de SOLUTION EPUISEMENT dans l'amélioration des symptômes du burnout. De plus, la tolérance de ce nouveau complément alimentaire est jugée excellente.

Dans le groupe placebo, 14 volontaires présentaient encore un haut degré de burnout au terme de l'essai, alors qu'il y en avait 26 à l'inclusion.

Dans le groupe verum, seulement 2 volontaires présentaient encore un haut degré de burnout au terme de l'essai, alors qu'il y en avait 33 à l'inclusion.

La diminution substantielle des symptômes de la dépression observée dans le présent essai peut vraisemblablement être expliquée par deux facteurs. Premièrement, l'un des ingrédients du produit à l'étude est considéré comme un "benzodiazépine-like" dans la pharmacopée française. Deuxièmement, les longs entretiens avec les volontaires, réalisés par un même médecin investigateur au cours des trois contrôles, ont contribué à les calmer en leur faisant exprimer clairement leurs problèmes et leur malaise au travail, ainsi que leur répercussion sur leur vie sociale et familiale et leur bien être général.

Dans le contexte du burnout, notre opinion est que l'expression verbale est une priorité absolue. Les longs entretiens (1 h 30) ont permis aux participants d'exprimer eux-mêmes dans le détail leurs difficiles expériences professionnelles. Ces sessions ont probablement joué un rôle substantiel permettant aux patients d'améliorer leur bien être au cours de l'essai, cela étant vrai pour les patients des deux groupes. Cependant, l'amélioration a été plus importante dans le groupe verum. Parler de son burnout est souvent difficile ou impossible, et tous les participants ont déclaré que ces entretiens ont entraîné un réel bénéfice en terme de bien être. La "parole" dans ce contexte semble de toute première importance et les professionnels de santé, médecins et psychologues en particulier, doivent y accorder une place de choix lors de la prise en charge de patients impactés par le burnout.

Ces entretiens de 1 h 30 ont permis de dégager le profil des contraintes subies par les volontaires, qui sont toujours à l'origine du burnout. Typiquement, elles se manifestent par un épuisement mental et/ou physique résultant d'une trop lourde charge de travail, d'un manque de moyens ou d'une mauvaise atmosphère de travail au sein de l'entreprise. La hiérarchie, très intransigeante et déshumanisée, est souvent tenue pour responsable.

En conséquence les entretiens avec les volontaires, couplés aux échelles d'évaluation, ont permis d'affiner et de confirmer le diagnostic de burnout et ses causes. Il est intéressant de noter que les participants à cet essai clinique ne présentaient pas d'antécédent de dépression, celle présentée lors de l'inclusion résultant des conditions inhumaines rencontrées sur le lieu du travail.

Une relative inhomogénéité est observée dans les professions de chaque groupe. Une distribution homogène ne semblait pas possible dans cet essai, car il aurait fallu savoir qui était dans le groupe verum et qui était dans le groupe placebo, et le double aveugle n'aurait pas été respecté. En fait, comme cela a été dit dans le paragraphe "résultats", deux travailleurs qui ont le même métier mais dont les conditions d'exercice ne sont pas identiques peuvent être affectés par le burnout pour des raisons très différentes.

Il peut sembler surprenant qu'il y ait une plus forte proportion de femmes que d'hommes dans cette étude. Mais notre expérience personnelle nous a montré que dans ce domaine les femmes parlent plus facilement de leurs problèmes. Le point fort de cet essai est d'avoir eu recours à différents outils d'évaluation. L'échelle MBI-HSS ne peut pas être utilisée seule comme élément diagnostique. Elle est spécifique pour les professionnels en contact immédiat avec des patients des élèves ou des clients. Cette échelle permet une "mesure" de différents items (épuisement professionnel, dépersonnalisation, accomplissement des tâches) mais ne donne pas d'indication précise sur la dépression rencontrée dans le burnout alors que l'Inventaire de dépression de Beck le permet. Un autre point fort était que les volontaires potentiels étaient attirés par l'anonymat permis par cette étude et par le fait de pouvoir longuement parler de leur burnout.

Cet essai clinique a néanmoins des limites. Tout d'abord, il s'agit d'un essai monocentrique. Ensuite, le nombre de volontaires inclus n'est pas très élevé. Cependant, il ne faut pas perdre de vue que la législation du médicament n'est pas applicable aux compléments alimentaires, qui peuvent être mis sur le marché sans qu'aucun essai clinique ne soit réalisé. Le présent essai a parfaitement respecté les exigences standard pour les produits de cette classe.

En conclusion, la valeur de cet essai de douze semaines, randomisé versus placebo, réside dans le fait qu'à notre connaissance aucun autre complément alimentaire n'a été évalué de cette manière sur des patients impactés par le burnout, alors qu'il constitue un réel problème dans de nombreux pays.

Pour cette raison ce complément alimentaire - SOLUTION EPUISEMENT - quand il est utilisé en association avec la "parole" et la verbalisation, peut constituer un outil de première importance pour la prise en charge de patients impactés par le burnout.

REFERENCES

1. Shanafelt TD, Bradley KA, Wipf JE, Back AL. Burnout and self-reported patient care in an internal medicine residency program. *Annals of internal medicine*. 2002;136(5):358-67.
2. Maslach C, Schaufeli WB, Leiter MP. Job burnout. *Annual review of psychology*. 2001;52:397-422.
3. Gundersen L. Physician burnout. *Annals of internal medicine*. 2001;135(2):145-8.
4. Leiter MP, Maslach C. Six areas of worklife: a model of the organizational context of burnout. *Journal of health and human services administration*. 1999;21(4):472-89.
5. Ramirez AJ, Graham J, Richards MA, Cull A, Gregory WM, Leaning MS, et al. Burnout and psychiatric disorder among cancer clinicians. *British journal of cancer*. 1995;71(6):1263-9.
6. Kilfedder CJ, Power KG, Wells TJ. Burnout in psychiatric nursing. *Journal of advanced nursing*. 2001;34(3):383-96.
7. Goldberg R, Boss RW, Chan L, Goldberg J, Mallon WK, Moradzadeh D, et al. Burnout and its correlates in emergency physicians: four years' experience with a wellness booth. *Academic emergency medicine : official journal of the Society for Academic Emergency Medicine*. 1996;3(12):1156-64.
8. Lemkau J, Rafferty J, Gordon R, Jr. Burnout and career-choice regret among family practice physicians in early practice. *Family practice research journal*. 1994;14(3):213-22.
9. Maslach C, Jackson SE, Leiter MP. *Maslach burnout inventory manual*, 3rd Edition. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press; 1996.
10. Malach-Pines A. The burnout measure, short version. *International journal of stress management*. 2005;12:78-88.
11. Stenlund T, Nordin M, Jarvholm LS. Effects of rehabilitation programmes for patients on long-term sick leave for burnout: a 3-year follow-up of the REST study. *Journal of rehabilitation medicine : official journal of the UEMS European Board of Physical and Rehabilitation Medicine*. 2012;44(8):684-90.
12. Awa WL, Plaumann M, Walter U. Burnout prevention: a review of intervention programs. *Patient education and counseling*. 2010;78(2):184-90.
13. Stenlund T, Birgander LS, Lindahl B, Nilsson L, Ahlgren C. Effects of Qigong in patients with burnout: a randomized controlled trial. *Journal of rehabilitation medicine : official journal of the UEMS European Board of Physical and Rehabilitation Medicine*. 2009;41(9):761-7.
14. Marine A, Ruotsalainen J, Serra C, Verbeek J. Preventing occupational stress in healthcare workers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(4):CD002892.
15. Ruotsalainen J, Serra C, Marine A, Verbeek J. Systematic review of interventions for reducing occupational stress in health care workers. *Scandinavian journal of work, environment & health*. 2008;34(3):169-78.
16. Olsson EM, von Scheele B, Panossian AG. A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study of the standardised extract shr-5 of the roots of *Rhodiola rosea* in the treatment of subjects with stress-related fatigue. *Planta medica*. 2009;75(2):105-12. 22

17. Mizushige T, Sawashi Y, Yamada A, Kanamoto R, Ohinata K. Characterization of Tyr-Leu-Gly, a novel anxiolytic-like peptide released from bovine alphaS-casein. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2013;27(7):2911-7.
18. Cakir-Kiefer C, Le Roux Y, Balandras F, Trabalon M, Dary A, Laurent F, et al. In vitro digestibility of alpha-casozepine, a benzodiazepine-like peptide from bovine casein, and biological activity of its main proteolytic fragment. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2011;59(9):4464-72.
19. Miclo L, Perrin E, Driou A, Papadopoulos V, Boujrad N, Vanderesse R, et al. Characterization of alpha-casozepine, a tryptic peptide from bovine alpha(s1)-casein with benzodiazepine-like activity. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 2001;15(10):1780-2.
20. Milesi MA, Lacan D, Brosse H, Desor D, Notin C. Effect of an oral supplementation with a proprietary melon juice concentrate (Extramel) on stress and fatigue in healthy people: a pilot, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Nutrition journal*. 2009;8:40.
21. Park SY, You JS, Chang KJ. Relationship among self-reported fatigue, dietary taurine intake, and dietary habits in Korean college students. *Advances in experimental medicine and biology*. 2013;776:259-65.
22. Mets MA, Ketzer S, Blom C, van Gerven MH, van Willigenburg GM, Olivier B, et al. Positive effects of Red Bull(R) Energy Drink on driving performance during prolonged driving. *Psychopharmacology*. 2011;214(3):737-45.
23. Aggarwal R, Mishra A, Crochet P, Sirimanna P, Darzi A. Effect of caffeine and taurine on simulated laparoscopy performed following sleep deprivation. *The British journal of surgery*. 2011;98(11):1666-72.
24. Panossian A, Wikman G. Evidence-based efficacy of adaptogens in fatigue, and molecular mechanisms related to their stress-protective activity. *Current clinical pharmacology*. 2009;4(3):198-219.
25. Bleakney TL. Deconstructing an adaptogen: *Eleutherococcus senticosus*. *Holistic nursing practice*. 2008;22(4):220-4.
26. Panossian A, Hambardzumyan M, Hovhanissyan A, Wikman G. The adaptogens *rhodiola* and *schizandra* modify the response to immobilization stress in rabbits by suppressing the increase of phosphorylated stress-activated protein kinase, nitric oxide and cortisol. *Drug target insights*. 2007;2:39-54.
27. Schaffler K, Wolf OT, Burkart M. No Benefit Adding *Eleutherococcus senticosus* to Stress Management Training in Stress-Related Fatigue/Weakness, Impaired Work or Concentration, A Randomized Controlled Study. *Pharmacopsychiatry*. 2013;46(5):181-90.
28. Beck AT, Steer RA. Internal consistencies of the original and revised Beck Depression Inventory. *Journal of clinical psychology*. 1984;40(6):1365-7.
29. Beck AT, Guth D, Steer RA, Ball R. Screening for major depression disorders in medical inpatients with the Beck Depression Inventory for Primary Care. *Behaviour research and therapy*. 1997;35(8):785-91.
30. Steer RA, Ball R, Ranieri WF, Beck AT. Dimensions of the Beck Depression Inventory-II in clinically depressed outpatients. *Journal of clinical psychology*. 1999;55(1):117-28.
31. Steer RA, Cavalieri TA, Leonard DM, Beck AT. Use of the Beck Depression Inventory for Primary Care to screen for major depression disorders. *General hospital psychiatry*. 1999;21(2):106-11. 23

32. Ahola K, Hakanen J. Job strain, burnout, and depressive symptoms: a prospective study among dentists. *Journal of affective disorders*. 2007;104(1-3):103-10.
33. Rosen IM, Gimotty PA, Shea JA, Bellini LM. Evolution of sleep quantity, sleep deprivation, mood disturbances, empathy, and burnout among interns. *Academic medicine : journal of the Association of American Medical Colleges*. 2006;81(1):82-5.
34. Waldman SV, Diez JC, Arazi HC, Linetzky B, Guinjoan S, Grancelli H. Burnout, perceived stress, and depression among cardiology residents in Argentina. *Academic psychiatry : the journal of the American Association of Directors of Psychiatric Residency Training and the Association for Academic Psychiatry*. 2009;33(4):296-301.