

Traduction française et extrait de la publication originale :

M. MOLteni,

R.S.A. San Giuseppe Vimercate Macherio, Monza-Brianza, Italie

MINERVA GASTROENTEROL DIETOL 2015;61(Suppl. 1 au N° 3):1-8

Évaluation de l'efficacité et de la tolérance de la formulation revue de relaxcol[®] (caroubier, plantes carminatives, coriandre et FOS) comparativement à la précédente formulation (argile verte, plantes carminatives et FOS), chez des sujets présentant des symptômes intestinaux fonctionnels

Objectif. Les troubles gastro-intestinaux fonctionnels, tels que le météorisme, les douleurs abdominales, l'irrégularité du transit et, de manière générale, le syndrome du côlon irritable (SCI), sont très fréquents parmi la population générale. Ainsi, en l'absence de causes identifiables, des remèdes de phytothérapie sont fréquemment utilisés de nos jours. L'objectif du présent essai clinique était de confirmer l'efficacité et la tolérance de la formulation revue de relaxcol[®] (caroubier, plantes carminatives, coriandre et fructo-oligosaccharides [FOS]) comparativement à la formulation précédente (argile verte, plantes carminatives et FOS) chez des patients présentant des troubles gastro-intestinaux fonctionnels.

Méthodes. Nous avons recruté 50 sujets présentant des troubles intestinaux fonctionnels conformément aux critères de diagnostic Rome III et en ligne avec des critères d'inclusion/exclusion spécifiques. Cette population a été divisée en deux groupes (comprenant chacun 25 sujets) qui ont été traités, respectivement, avec relaxcol[®] (argile verte - INT1) et relaxcol[®] revu durant 18 jours à la posologie de 2 comprimés par jour (un après le déjeuner, l'autre après le dîner). Tous les sujets devaient remplir un questionnaire avant le traitement et après 18 jours. Le questionnaire était une échelle visuelle analogique mesurant l'intensité des symptômes avec des notes allant de 0 à 4, où 0 indiquait l'absence de symptômes et 4 la sévérité maximale. En outre, nous avons demandé aux sujets de rapporter tout effet indésirable éventuel et d'effectuer une évaluation partielle des symptômes après 5 jours de traitement, sur un journal spécifique.

Résultats. Les résultats du questionnaire (T0 comparativement à T1) ont montré que les deux compléments participent à une amélioration significative des symptômes intestinaux ($p < 0,001$), sans différence statistique entre les deux formulations quant à leur efficacité.

Une analyse du journal quotidien montre que les réponses données pour les deux compléments sont superposables. L'on constate une variation significative du score ($p < 0,001$) pour tous les items. Une réduction significative pouvait notamment être observée au troisième jour pour les douleurs abdominales, l'irrégularité du transit et les borborygmes, ainsi qu'une variation significative dès le deuxième jour pour le météorisme et les flatulences. Les compléments étaient très bien tolérés.

Conclusions. L'utilisation de compléments alimentaires pour le traitement des troubles intestinaux fonctionnels est de plus en plus acceptée en médecine. Les sociétés pharmaceutiques et les organismes réglementaires accordent une attention croissante à la sécurité des ingrédients employés, de sorte que certains ingrédients tels que l'argile ne sont plus autorisés dans de telles préparations pour garantir une sécurité maximale. Dans le présent essai clinique, nous avons montré que l'utilisation de la formulation revue de relaxcol[®] (INT2), où l'argile verte est remplacée par du caroubier, de la coriandre et de l'anis, s'avère aussi efficace que la formulation précédente (relaxcol[®] - INT1) dans la prise en charge de troubles intestinaux fonctionnels, avec une sécurité accrue grâce à l'absence d'argile verte.

Mots clés : Troubles gastro-intestinaux - Compléments alimentaires.

Les troubles gastro-intestinaux fonctionnels, tels que le météorisme, les douleurs abdominales, l'irrégularité du transit et, de manière générale, le syndrome du côlon irritable (SCI), sont très fréquents parmi la population générale et ont des répercussions négatives sur la qualité de vie.

Ainsi, en l'absence de causes identifiables à l'origine de ces troubles, l'on constate un recours de plus en plus fréquent à des remèdes de phytothérapie qui visent à réguler la fonction gastro-intestinale de manière générale et à améliorer la qualité de vie des patients. Parmi les composants naturels auxquels la littérature scientifique attribue une action bénéfique au niveau intestinal, une grande importance est accordée depuis longtemps aux plantes carminatives, utiles pour favoriser le péristaltisme intestinal physiologique et réduire la fermentation bactérienne.

Le fenouil (*Foeniculum vulgare* Mill.)^{2, 3}, l'anis^{4, 5}, la cannelle (*Cinnamomum zeylanicum* Blume.)⁶, le carvi (*Carum carvi* L.)⁷ font partie des plus connues. Parallèlement aux plantes carminatives, des substances non végétales dotées de caractéristiques absorbantes sont également utilisées, telles que l'argile verte, bien que la quantité d'aluminium présente dans sa structure chimique ait exposé cet ingrédient à des observations et à une surveillance de la part des fabricants comme des organismes de réglementation. Pour finir, les fructo-oligosaccharides (FOS)^{8, 10} sont utiles pour favoriser l'équilibre du microbiote intestinal car ils favorisent le développement des bactéries Bifidobacterium. Une association d'argile verte, de plantes carminatives et de FOS est utilisée dans un complément alimentaire (relaxcol®), déjà évalué avec succès dans le cadre d'essais cliniques antérieurs^{3, 11-13} sur la prise en charge des symptômes associés à des dysfonctionnements intestinaux.

Un autre ingrédient a été moins utilisé jusqu'à présent dans le météorisme, mais trouve de plus en plus de données à l'appui de son utilisation dans la littérature. Il s'agit de la farine de graines de caroubier (*Ceratonia siliqua* L.)^{4, 7, 14} qui favorise l'élimination des gaz intestinaux et réduit la distension abdominale tout en présentant une sécurité élevée, tel que cela a été démontré chez des sujets souffrant de météorisme. Compte tenu de l'attention accrue qui est portée à la sécurité des compléments alimentaires, particulièrement en rapport avec les nouvelles dispositions du Ministère de la santé italien relatives à l'utilisation de l'argile, l'objectif du présent essai clinique était d'évaluer la non-infériorité en termes d'efficacité et de sécurité de la formule revue de relaxcol® (INT2). Le complément contient de la farine de graines de caroubier, des plantes carminatives, des FOS et de la coriandre (*Coriandrum sativum* L.) qui, selon des études

menées in vivo, s'avère active sur la composante psychologique liée aux dysfonctionnements intestinaux^{15, 16}, tandis que la précédente formulation relaxcol® (INT1) était à base d'argile verte, de plantes carminatives et de FOS.

Composition qualitative et quantitative des deux compléments alimentaires

Le complexe de phytothérapie relaxcol® (INT1) contenait pour chaque gélule : 220 mg d'argile verte ; 90 mg de fenouil ; 10,45 mg de fenouil (huile essentielle) ; 60 mg de carvi (extrait sec) et 5 mg de carvi (huile essentielle) ; 40 mg d'anis étoilé (extrait sec) ; 5 mg de cannelle (huile essentielle) ; 40 mg d'apport de FOS.

Le complexe de phytothérapie revue relaxcol® (INT2) contenait pour chaque gélule : 100 mg de graines de caroubier ; 135 mg de fenouil ; 90 mg de carvi (extrait sec) et 5 mg de carvi (huile essentielle) ; 50 mg d'anis vert (extrait sec) ; 50 mg de coriandre (extrait sec) ; 5 mg de cannelle (huile essentielle) ; 10,67 mg tot de fenouil (huile essentielle) ; 40 mg d'apport de FOS.

Matériels et méthodes

L'essai clinique a été mené chez 50 volontaires (5 centres) souffrant de météorisme, douleurs abdominales ou diarrhées non imputables à des pathologies organiques, conformément aux critères d'inclusion et en accord avec les critères diagnostiques ROME III. Les sujets, après avoir donné leur consentement éclairé pour participer au projet, ont été répartis en deux groupes de même taille : le premier groupe s'est vu proposer le complexe de phytothérapie qui incluait l'argile verte (INT1), tandis que le second recevait le complexe de phytothérapie incluant le caroubier (INT2).

Tous les sujets devaient prendre le complément qui leur avait été assigné durant 18 jours consécutifs et devaient répondre à un questionnaire administré par le médecin soignant avant le traitement puis à l'issue des 18 jours. Le questionnaire était une échelle visuelle analogique mesurant l'intensité des symptômes avec des notes allant de 0 à 4, où 0 indiquait l'absence de troubles et 4 des troubles d'intensité maximale. En outre, il a été demandé aux sujets de rapporter sur un journal tout effet indésirable éventuel et d'effectuer une évaluation partielle de l'évolution des symptômes 5 jours après le début du traitement.

Chaque sujet s'engageait à ne pas modifier son régime alimentaire durant toute la période de 18 jours où il prenait le complément assigné.

Les deux compléments alimentaires ont été fournis gratuitement par Cristalfarma Srl et les modalités d'administration ne différaient pas des conseils d'utilisation présents dans le conditionnement du produit.

Les sujets devaient prendre 1 gélule deux fois par jour, une après le déjeuner et l'autre après le dîner.

En cas d'éventuels effets indésirables, il incombait au médecin de décider d'une éventuelle sortie du protocole pour le sujet concerné et de signaler cet événement selon les prescriptions légales. Si un sujet souhaitait abandonner le projet de sa propre initiative et sans que des événements indésirables ne se soient produits, ou si un sujet ne se présentait pas à la visite de contrôle, il appartenait au médecin de s'assurer de l'absence de motivations liées à la prise du complément.

Éligibilité des patients

Critères d'inclusion

- sujets majeurs des deux sexes ;
- sujets présentant des douleurs abdominales récurrentes ou une gêne au moins 3 jours chaque mois au cours des trois derniers mois, associée(s) à 2 ou plus des critères suivants :
 - amélioration des symptômes à la défécation
 - début associé à un changement dans la fréquence des défécations
 - début associé à un changement dans la forme et l'aspect des selles
 - les critères devaient être remplis au cours des trois derniers mois, avec une apparition des symptômes au moins 6 mois avant
- sujets qui n'avaient pas recours aux produits suivants : produits ayant une action similaire à celle du produit évalué, médicaments anticholinergiques contre les spasmes douloureux de l'intestin, médicaments antidépresseurs, inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (fluoxétine, paroxétine, etc.), antibiotiques et probiotiques.

Critères d'exclusion

Ont été exclus les sujets présentant des pathologies susceptibles d'altérer la fonction intestinale (hypo et hyperthyroïdie, diabète de type I et de type II) et, en particulier, les personnes ayant subi une intervention chirurgicale de l'appareil digestif (gastrectomie, résections intestinales et coliques, cholécystectomie).

Ont été également exclus les femmes enceintes et allaitant, les sujets allergiques, les sujets affectés d'une constipation sévère non attribuable à des pathologies fonctionnelles gastro-intestinales, les sujets ayant une maladie inflammatoire de l'intestin, les sujets atteints d'une maladie cœliaque, les sujets ayant des antécédents cliniques d'arythmie cardiaque, les sujets présentant des signes et symptômes qui suggèrent la présence d'une dépression ou d'autres problématiques de nature psychiatrique.

Analyse statistique

Le test *t* de Student a été utilisé pour comparer l'âge moyen au sein des deux groupes. Le test du χ carré ou le test exact de Fisher, lorsque cela s'avérait nécessaire, ont été utilisés pour comparer la distribution des sexes entre les deux groupes et la distribution des réponses entre les deux groupes. Un indicateur total a été créé, correspondant à la somme des réponses aux 4 questions liées au SCI. Le test de Mann-Whitney a été utilisé pour comparer les données initiales entre les deux groupes et les variations entre les deux groupes. Les variations entre T0 et T1 (après 18 jours) dans les deux groupes séparément ont été évaluées par le biais du test de Wilcoxon. S'agissant du produit INT2 uniquement, le coefficient de corrélation de Kendal a été utilisé pour évaluer les relations entre l'âge d'une part et la variation entre T0 et T1 (après 18 jours) d'autre part, aussi bien pour les items individuels que pour l'indice total. Le test de Mann-Whitney a été utilisé pour évaluer les différences éventuelles liées au sexe. Pour l'analyse des données du journal, une régression ordinaire à effets mixtes (*multilevel mixed effects ordered probit regression*) a été utilisée afin d'évaluer la variation des notes au fil du temps, séparément pour les deux groupes, et pour évaluer l'interaction entre le temps et les deux groupes.

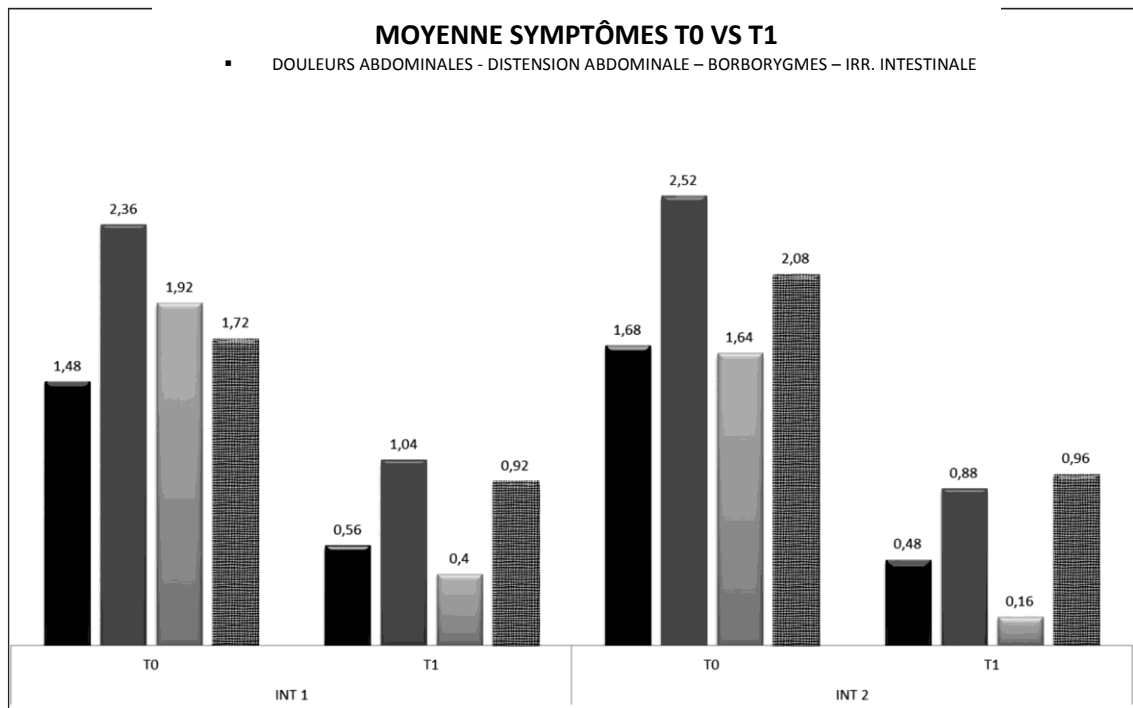


Figure 1. — Évolution moyenne des symptômes (T0 vs. T1) avec les deux compléments (INT1 et INT2).

Tableau I. — Réduction moyenne à T0 vs. T1 de l'intensité de chaque symptôme.

	INT1		INT2		p*
	Moyenne	Écart-type	Moyen	Écart-type	
Douleurs abdominales	- 0,92	0,8	-1,2	1,0	0,282
Distension abdominale	-1,32	1,0	-1,64	1,3	0,438
Borborygmes	-1,52	1,0	-1,48	1,3	0,621
Irrégularité du transit	-0,8	0,6	-1,12	1,1	0,369
Total	-4,56	2,42	-5,44	3,86	0,457

*Test de Mann-Whitney

Une valeur $p < 0,05$ a été considérée statistiquement significative. Toutes les analyses ont été effectuées avec le programme STATA 13.0.

Résultats

Les données de 50 sujets ont été analysées : 25 dans le groupe INT1 et 25 dans le groupe INT2. Les sujets du groupe INT1 avaient un âge allant de 18 à 82 ans (moyenne $58,2 \pm 17,3$), tandis que ceux du groupe INT2 avaient un âge compris entre 32 et 84 ans (moyenne $57,1 \pm 14,1$), mais les deux groupes ne différaient pas de façon

significative en termes d'âge moyen. Tous les sujets présentaient des résultats dans la norme à l'examen clinique sans autres pathologies liées (cardiaques, neurologiques, métaboliques, etc.). Le pourcentage d'hommes était de 42 % dans le groupe INT1 et de 33 % dans le groupe INT2. Au temps T0, les deux groupes présentaient des symptômes similaires. Dans le groupe INT1, 32 % des sujets faisaient état de douleurs abdominales assez graves et 16 % de douleurs graves. Aucun sujet ne déclarait de douleurs abdominales très graves.

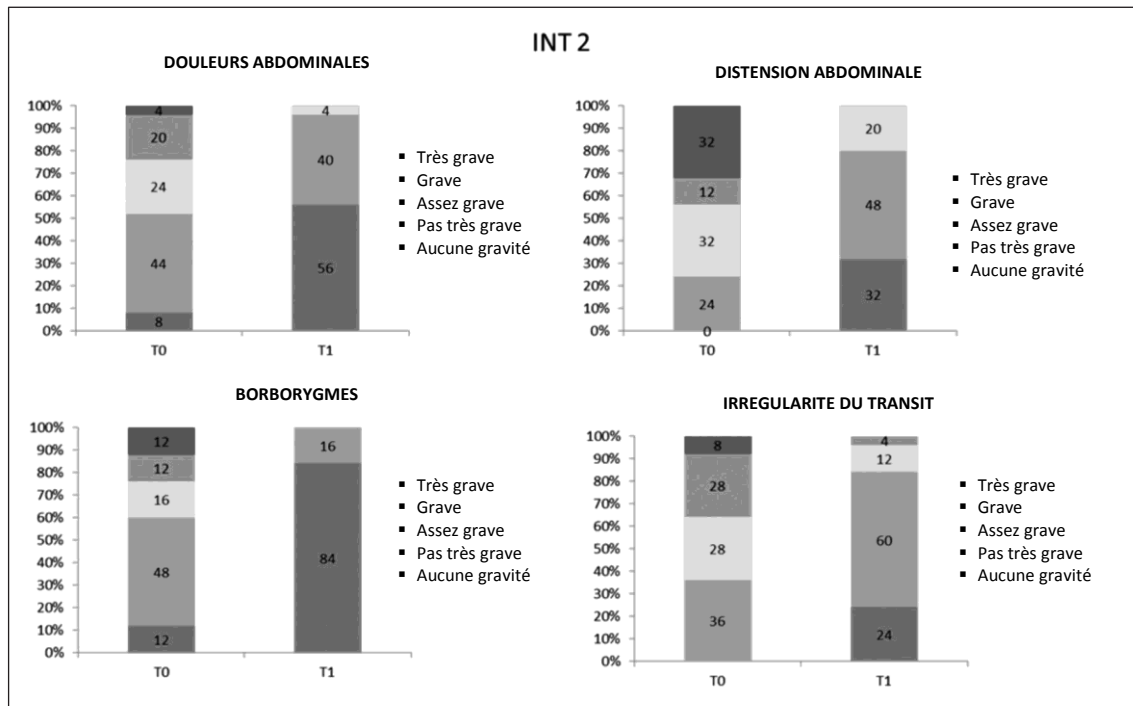


Figure 2. — Distribution des réponses pour INT2, T0 vs. T1.

Dans le groupe INT2, 24 % faisaient état de douleurs abdominales assez graves, 20 % de douleurs graves et 1 seul sujet (4%) faisait état de douleurs abdominales très graves. La distension abdominale était très grave pour 16 % du groupe INT1 et 32 % du groupe INT2. 52 % des sujets du groupe INT1 et 48 % des sujets du groupe INT2 faisaient état de borborygmes pas très graves. Il n'a pas été relevé de différences statistiques en conditions basales entre les deux groupes, qui sont donc considérés homogènes à T0.

La Figure 1 présente l'évolution moyenne des symptômes pour chaque groupe avant le traitement et après 18 jours (T1). Les résultats montrent une amélioration significative de toutes les catégories de symptômes ($p < 0,001$) par rapport à T0 pour les deux compléments.

Le Tableau I présente la réduction moyenne de l'intensité de chaque symptôme avant le traitement et après 18 jours (T1). La comparaison entre les 2 produits ne fait pas ressortir de différences statistiques.

Les données liées aux deux compléments alimentaires sont superposables. La Figure 2 présente la

distribution des réponses relatives à la formulation revue de relaxcol® (INT2) avant le traitement (T0) et après 18 jours (T1).

À T0, 48 % des sujets faisaient état de douleurs abdominales au moins assez graves (assez graves/graves/très graves) tandis qu'à T1 ils n'étaient plus que 4 % (1 sujet qui à T0 faisait état de douleurs graves et à T1 de douleurs assez graves). S'agissant de la distension abdominale, 76 % des sujets indiquaient que la douleur était au moins assez grave, comparativement à 20 % à T1 (6 sujets qui précédemment faisaient état d'une distension grave ou très grave, puis assez grave).

Les borborygmes étaient considérés au moins assez graves par 40 % des sujets à T0, tandis qu'à T1 aucun sujet ne les considérait plus comme tels. L'irrégularité du transit était considérée au moins assez grave par 64 % des sujets à T0, tandis qu'à T1 elle était jugée au plus assez grave par 16 % d'entre eux (pour l'un des 4 sujets, la réponse était « assez grave » également à T0, donc n'a pas présenté de variation).

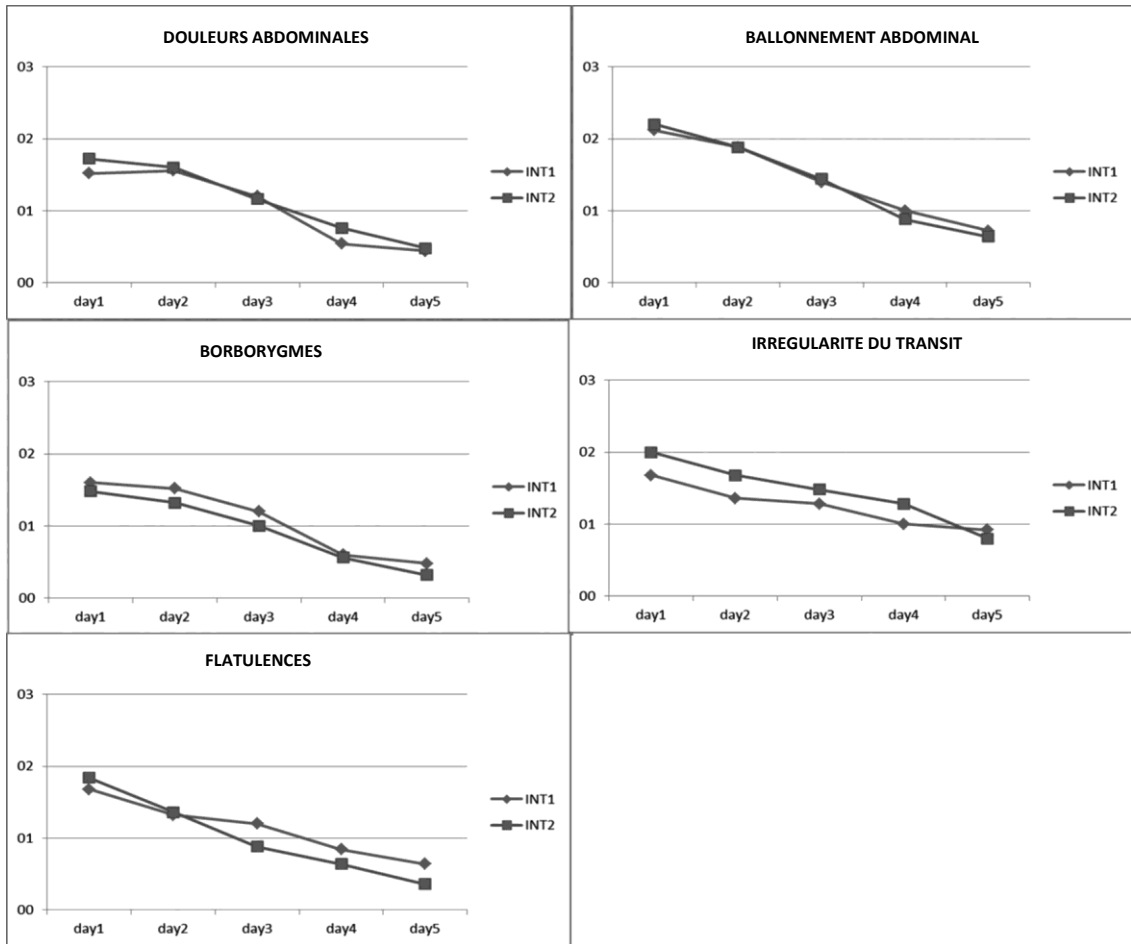


Figure 3. — Comparaison des réponses apportées dans le journal quotidien pour INT1 et INT2.

L'analyse relative au journal quotidien des patients (Figure 3) montre que pour INT1 et INT2 les réponses sont superposables. L'on observe une variation significative du score au cours du temps ($p < 0,001$) pour tous les éléments analysés. Plus précisément, la réduction devient significative à partir du troisième jour pour les douleurs abdominales ($p < 0,001$), les borborygmes ($p < 0,001$) et l'irrégularité du transit ($p < 0,002$), tandis que 2 jours suffisent pour observer une variation significative en ce qui concerne les ballonnements abdominaux ($p < 0,037$) et les flatulences ($p < 0,001$). Au cours de l'utilisation du complexe de phytothérapie, qu'il s'agisse de INT1 ou de INT2, aucun sujet n'a rapporté d'évènements indésirables qui leur soit associé.

Discussion

Les résultats démontrent que l'utilisation des deux compléments alimentaires (INT1 et INT2) contribue à réduire la distension abdominale ainsi que l'intensité des douleurs abdominales, et permet de réduire les altérations du transit. Les effets positifs significatifs observés sont, avec une bonne probabilité, le fruit de la synergie entre les propriétés des plantes carminatives et des FOS, tandis que l'ajout de graines de caroubier (INT2) en remplacement de l'argile verte (INT1) ne modifie pas significativement l'efficacité de la formulation revue de relaxcol®, mais en renforce la sécurité d'utilisation du fait de l'absence totale d'aluminium dans le caroubier.

Il convient de signaler, enfin, que les deux produits n'ont exercé aucun effet jugé significatif sur des sujets déjà soignés par le biais d'autres traitements médicamenteux (non exclus par les critères de recrutement).

Conclusions

Pour conclure, la formulation revue de relaxcol® contribue à la réduction des symptômes des troubles intestinaux fonctionnels, la sécurité du produit étant renforcée par la présence de farine de graines de caroubier. L'ajout de coriandre permet une meilleure prise en charge des facteurs psychologiques qui sont associés aux troubles intestinaux de nature fonctionnelle.

Synthèse

Objectif. Les troubles gastro-intestinaux fonctionnels, tels que le météorisme, les douleurs abdominales, l'irrégularité du transit et, de manière générale, le syndrome du côlon irritable (SCI) sont très fréquents parmi la population générale et ont des répercussions négatives sur la qualité de vie. Ainsi, en l'absence de causes identifiables à l'origine des troubles, des remèdes de phytothérapie sont utilisés de plus en plus fréquemment de nos jours. L'objectif du présent essai clinique était de confirmer l'efficacité et la tolérance de la formulation revue à sécurité renforcée de relaxcol® (caroubier, plantes carminatives, coriandre et fructo-oligosaccharides [FOS]) comparativement à la formulation précédente (argile verte, plantes carminatives et FOS), déjà évaluée avec succès chez des sujets présentant des symptômes intestinaux fonctionnels.

Méthodes. 50 volontaires présentant des troubles intestinaux fonctionnels en accord avec les critères diagnostiques ROME III et en ligne avec des critères spécifiques d'inclusion/exclusion ont été sélectionnés. L'effectif, après avoir accepté de participer au projet, a été réparti en deux groupes de même taille, auxquels il a été conseillé de prendre, respectivement, relaxcol® (argile verte - INT1) et relaxcol® (caroubier - INT2) durant 18 jours consécutifs, à la posologie de 2 comprimés par jour (un après le déjeuner et l'autre après le dîner). Tous les sujets devaient répondre à un questionnaire administré par le médecin avant le traitement et après 18 jours. Le questionnaire était une échelle visuelle analogique mesurant l'intensité des symptômes avec des notes allant de 0 à 4, où 0 indiquait l'absence de troubles et 4 des troubles d'intensité maximale. En outre, nous avons demandé aux sujets de rapporter sur un journal tout effet indésirable éventuel et d'effectuer une évaluation partielle de l'évolution des symptômes 5

jours après le début du traitement.

Résultats. Les résultats obtenus par l'analyse du questionnaire (T0 vs. T1) ont mis en évidence le fait que les deux compléments contribuent à une amélioration significative des symptômes intestinaux ($p < 0,001$) sans différence statistique d'efficacité entre les compléments. L'analyse relative au journal quotidien des patients montre que pour INT1 et INT2 les réponses sont superposables. Une variation significative du score au cours du temps ($p < 0,001$) est observée pour tous les éléments analysés. Plus précisément, la réduction devient significative à partir du troisième jour pour les douleurs abdominales ($p < 0,001$), les borborygmes et l'irrégularité du transit ($p < 0,002$), tandis que 2 jours suffisent pour observer une variation significative en ce qui concerne les ballonnements abdominaux ($p = 0,037$) et les flatulences ($p < 0,001$). En outre, les patients n'ont pas porté à l'attention du médecin des événements indésirables attribuables aux compléments, qui se sont donc avérés très bien tolérés.

Conclusions. Les compléments alimentaires sont de plus en plus utilisés en médecine chez des sujets présentant des troubles intestinaux fonctionnels. De ce fait, les fabricants de produits comme les organismes réglementaires et les médecins qui les conseillent portent une attention croissante à la sécurité des composants utilisés et certains, tels que l'argile, ne sont plus utilisés dans de telles préparations afin de garantir la sécurité maximale des produits. Dans le présent essai clinique, nous avons démontré que l'utilisation de la formulation revue de relaxcol® (INT2), où l'argile verte est remplacée par de la farine de graines de caroubier, avec ajout de coriandre et d'anis vert, est aussi efficace que la formulation précédente (relaxcol® - INT1) dans la prise en charge de troubles intestinaux fonctionnels, avec une sécurité accrue grâce à l'absence d'argile verte.

Bibliographie

1. Shiratori M, Shoji T, Kanazawa M *et al.* Effect of rikkunshito on gastric sensorimotor function under distention. *Neurogastroenterol Motil* 2011;23:323-9, e155-6.
2. Brand N *et al.* E/S/C/O/P Monographs -Foeniculum. Springer Verlag. 1993.
3. Sanna A *et al.* Valutazione di un integratore naturale a base di estratti di piante carminative, argilla verde e FOS (relaxcol®) nel trattamento dei disturbi associati a meteorismo intestinale e IBS. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2012;58(Suppl. 1 al N.3):1-2.
4. MINISTERO DELLA SALUTE DECRETO 9 luglio 2012 Disciplina dell'impiego negli integratori alimentari di sostanze e preparati vegetali (G.U. 21-7-2012 serie generale n. 169).
5. Shojaii A. *et al.* Review of Pharmacological Properties and Chemical Constituents of Pimpinella anisum. *International Scholarly Research Network* 2012.
6. Priyanga Ranasinghe *et al.* Medicinal properties of 'true' cinnamon (*Cinnamomum zeylanicum*): a systematic review. *Complementary and alternative medicine* 2013.
7. Capasso F, Grandolini G, Izzo AA. *Fitoterapia, Impiego razionale delle droghe vegetali.* Springer 2006.

8. Moore N, Chao C, Yang LP *et al.* Effects of fructo-oligosaccharide-supplemented infant cereal: a double-blind, randomized trial. *Br J Nutr* 2003;90:581-7.
9. Mitsuoka T, Hidaka H, Eida T. Effect of fructo-oligosaccharides on intestinal microflora. *Nahrung* 1987; 31:427-36.
10. van den Heuvel EG, Muys T, van Dokkum W *et al.* Oligofructose stimulates calcium absorption in adolescents. *Am J Clin Nutr* 1999;69:544-8.
11. Sannia A, Forti S. [Association of a mixture of herbal compounds, FOS and kiwi juice in the treatment of constipation]. *Minerva Gastroenterol Dietol* 2011;57: 1-8.
12. Molteni M. *et al.* associazione di fitocomplessi singoli nel trattamento dei disturbi gastrointestinali. NPT.2012.
13. Sommella C *et al.* Valutazione dell' efficacia clinica del fitoterapico titolato e standardizzato relaxcol, nella prevenzione delle coliche gassose post intervento chirurgico di taglio cesareo. *Riv. It. Ost. Gin.* - 2010.
14. Ajaj W *et al.* Oral contrast agents for small bowel MRI: comparison of different additives to optimize bowel distension. *Eur Radiol.* 2004.
15. Mahendra P. *et al.* Anti-anxiety activity of *Coriandrum sativum* assessed using different experimental anxiety models. *Indian J. Pharmacol.* 2011.
16. Emamghoreishi M *et al.* *Coriandrum sativum*: evaluation of its anxiolytic effect in the elevated plus-maze. *J Ethnopharmacol* 2005;96:365-70.