



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**UNIVERSITE DE LORRAINE**  
**2014**

---

**FACULTE DE PHARMACIE**

**T H E S E**

Présentée et soutenue publiquement

Le 19 décembre 2014, sur un sujet dédié à :

**INTERET DE *GRIFFONIA SIMPLICIFOLIA*, *MUCUNA PRURIENS*  
ET *RHODIOLA ROSEA* DANS LE TRAITEMENT DE LA  
DEPRESSION**

pour obtenir

**le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie**

par **Xavière ESPITALIER**

née le 12 janvier 1989 à Metz (57)

**Membres du Jury**

Président : Mme Dominique LAURAIN-MATTAR, Professeur – Faculté de Pharmacie de Nancy

Juges :

Mr Max HENRY, Professeur Emerite – Faculté de Pharmacie de Nancy

Mr Jean-Claude SONNTAG, Pharmacien – Pharmacie des Thermes, Nancy

Mme Marie-Christine BECKER, Pharmacien – Pharmacie de la Source, Valmont

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE**  
**FACULTÉ DE PHARMACIE**  
**Année universitaire 2014-2015**

**DOYEN**

Francine PAULUS

**Vice-Doyen**

Francine KEDZIEREWICZ

**Directeur des Etudes**

Virginie PICHON

**Président du Conseil de la Pédagogie**

Brigitte LEININGER-MULLER

**Président de la Commission de la Recherche**

Christophe GANTZER

**Président de la Commission Prospective Facultaire**

Chantal FINANCE

**Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle**

Béatrice FAIVRE

**Responsable ERASMUS :**

Francine KEDZIEREWICZ

**Responsable de la filière Officine :**

Béatrice FAIVRE

**Responsables de la filière Industrie :**

Isabelle LARTAUD,  
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

**Responsable de la filière Hôpital :**

Béatrice DEMORE

**Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :**

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

**Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :**

Raphaël DUVAL

**DOYENS HONORAIRES**

Chantal FINANCE  
Claude VIGNERON

**PROFESSEURS EMERITES**

Jeffrey ATKINSON  
Max HENRY  
Gérard SIEST  
Claude VIGNERON

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Roger BONALY  
Pierre DIXNEUF  
Marie-Madeleine GALTEAU  
Thérèse GIRARD  
Maurice HOFFMANN  
Michel JACQUE  
Pierre LABRUDE  
Lucien LALLOZ  
Pierre LECTARD  
Vincent LOPPINET  
Marcel MIRJOLET  
Maurice PIERFITTE  
Janine SCHWARTZBROD  
Louis SCHWARTZBROD

**MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES**

Monique ALBERT  
Marianne BEAUD  
Gérald CATAU  
Jean-Claude CHEVIN  
Jocelyne COLLOMB  
Bernard DANGIEN  
Marie-Claude FUZELLIER  
Françoise HINZELIN  
Marie-Hélène LIVERTOUX  
Bernard MIGNOT  
Jean-Louis MONAL  
Blandine MOREAU  
Dominique NOTTER  
Christine PERDICAKIS  
Marie-France POUCHON

Anne ROVEL  
Maria WELLMAN-ROUSSEAU

**ASSISTANTS HONORAIRES**

Marie-Catherine BERTHE  
Annie PAVIS

**ENSEIGNANTS**

Section  
CNU\*

Discipline d'enseignement

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Chantal FINANCE	82	Virologie, Immunologie
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Alain NICOLAS	80	Chimie analytique et Bromatologie
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

Jean-Claude BLOCK	87	Santé publique
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Biologie cellulaire, Hématologie
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Frédéric JORAND	87	Environnement et Santé
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Pierre LEROY	85	Chimie physique
Philippe MAINCENT	85	Pharmacie galénique
Alain MARSURA	32	Chimie organique
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

**MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Julien PERRIN	82	Hématologie biologique
Marie SOCHA	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique
Nathalie THILLY	81	Santé publique

**MAITRES DE CONFÉRENCES**

Sandrine BANAS	87	Parasitologie
Xavier BELLANGER	87	Parasitologie, Mycologie médicale
Emmanuelle BENOIT	86	Communication et Santé
Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN	86	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	86	Chimie thérapeutique

Ariane BOUDIER	85	<i>Chimie Physique</i>
Cédric BOURA	86	<i>Physiologie</i>
Igor CLAROT	85	<i>Chimie analytique</i>
Joël COULON	87	<i>Biochimie</i>
Sébastien DADE	85	<i>Bio-informatique</i>
Dominique DECOLIN	85	<i>Chimie analytique</i>
Roudayna DIAB	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Natacha DREUMONT	87	<i>Biochimie générale, Biochimie clinique</i>
Joël DUCOURNEAU	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>

<b>ENSEIGNANTS (suite)</b>	Section CNU*	Discipline d'enseignement
Florence DUMARCAY	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François DUPUIS	86	<i>Pharmacologie</i>
Adil FAIZ	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>
Anthony GANDIN	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Caroline GAUCHER	85/86	<i>Chimie physique, Pharmacologie</i>
Stéphane GIBAUD	86	<i>Pharmacie clinique</i>
Thierry HUMBERT	86	<i>Chimie organique</i>
Olivier JOUBERT	86	<i>Toxicologie, Hygiène sanitaire</i>
Francine KEDZIEREWICZ	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Alexandrine LAMBERT	85	<i>Informatique, Biostatistiques</i>
Julie LEONHARD	86	<i>Droit en Santé</i>
Faten MERHI-SOUSSI	87	<i>Hématologie</i>
Christophe MERLIN	87	<i>Microbiologie</i>
Maxime MOURER	86	<i>Chimie organique</i>
Coumba NDIAYE	86	<i>Epidémiologie et Santé publique</i>
Francine PAULUS	85	<i>Informatique</i>
Caroline PERRIN-SARRADO	86	<i>Pharmacologie</i>
Virginie PICHON	85	<i>Biophysique</i>
Sophie PINEL	85	<i>Informatique en Santé (e-santé)</i>
Anne SAPIN-MINET	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Marie-Paule SAUDER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Rosella SPINA	86	<i>Pharmacognosie</i>
Gabriel TROCKLE	86	<i>Pharmacologie</i>
Mihayl VARBANOV	87	<i>Immuno-Virologie</i>
Marie-Noëlle VAULTIER	87	<i>Mycologie, Botanique</i>
Emilie VELOT	86	<i>Physiologie-Physiopathologie humaines</i>
Mohamed ZAIYOU	87	<i>Biochimie et Biologie moléculaire</i>
Colette ZINUTTI	85	<i>Pharmacie galénique</i>

**PROFESSEUR ASSOCIE**

Anne MAHEUT-BOSSER	86	<i>Sémiologie</i>
--------------------	----	-------------------

**PROFESSEUR AGREGE**

Christophe COCHAUD	11	<i>Anglais</i>
--------------------	----	----------------

*\*Disciplines du Conseil National des Universités :*

*80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé*

*81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé*

*82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques*

*85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé*

*86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé*

*87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques*

*32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle*

*11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes*

# SERMENT DES APOTHICAIRES



**Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :**

**D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.**

**D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.**

**De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.**

**Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.**

**Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.**



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE  
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS  
EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT  
ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR  
AUTEUR ».

# **REMERCIEMENTS**

## **Aux membres du jury**

A **Mme Dominique Laurain-Mattar**, *Professeur de Pharmacognosie à la faculté de pharmacie de Nancy*,  
Présidente et Directrice de ce jury,  
Pour l'honneur que vous me faites de juger ce travail, soyez assurée de ma reconnaissance.

A **Mr Max Henry**, *Professeur émérite de botanique à la faculté de pharmacie de Nancy*,  
Pour vos conseils avisés et votre disponibilité,  
Merci pour l'intérêt que vous avez porté à cette thèse.

A **Mr Jean-Claude Sonntag**, *Pharmacien*,  
Pour l'idée de cette thèse et pour m'avoir donné le goût de la phytothérapie. Travailler avec vous dans votre préparatoire fût plus qu'enrichissant. Veuillez trouver ici l'expression d'un profond respect pour l'homme que vous êtes ainsi que d'une très grande admiration pour votre travail.

A **Mme Marie-Christine Becker**, *Pharmacien*,  
Pour tes relectures et tes suggestions,  
MERCI.

## *A mes proches*

### **A Guillaume,**

Ma Fierté, mon plus beau Privilège,  
Pour tes innombrables relectures, tes corrections, ta patience ...  
Pour la stabilité que tu m'apportes, pour l'avenir que tu m'offres, un simple merci ne suffit pas.

### **A mes parents,**

Vous avez toujours voulu nous offrir le meilleur avenir possible, qu'importe ce que cela impliquait pour vous. Pour les valeurs que vous m'avez inculquées, pour tous les sacrifices que vous avez fait pour nous quatre,  
Merci.

### **A Béné,**

Pour les leçons que tu me faisais réviser il y a de nombreuses années : C'est un peu grâce à toi si j'en suis là aujourd'hui !

### **A Jean,**

Pour notre colloc' tumultueuse : Nous n'étions jamais d'accord, tu m'as vue trébucher parfois, pleurer souvent, mais tu m'as toujours surveillée du coin de l'œil et relevée quand il le fallait.

### **A Jacques,**

Pour nos jeux d'enfants, puis les coups durs : C'est avec toi que j'ai grandi.  
Miaou.

### **A Bonne-Maman,**

### **A Marraine,**

Pour votre accompagnement moral et spirituel.

### **A Marie-Christine et Alain,**

Pour m'avoir ouvert votre porte et m'avoir toujours soutenue, pour accepter mes taquineries (qui aime bien ...), pour m'avoir si bien accueillie au sein de votre famille, pour votre calme et votre éternelle bonne humeur,  
Merci.

### **A Thomas,**

Pour cette chouette année de cohabitation riche en karaokés, en pirates et en crocodiles dentistes,

Et à **Alice**, parce que tu as fait ton apparition cette année-là !

### **A Quentin,**

Pour ces quelques belles vacances où tu m'as tant fait rire,

Pour ta faculté à toujours te soucier des autres

Et à **Camille**, parce qu'il en faut du courage pour supporter ce pauvre idiot !

**A Papy Rémy,**  
Pour ses précieuses connaissances en allemand  
**A Mamy Lucie,**  
Pour ses encouragements et ses bons gâteaux réconfortants !

**A ma Caro,**  
Fidèle depuis nos 5 ans. Je suis tellement fière de faire partie de ta vie, de ce que tu es devenue et de ce que tu accomplis tous les jours. Tu as toujours été présente, à chaque étape de ma vie. Ton amitié est un présent d'une rare valeur et nos souvenirs un trésor. Je ne sais comment te remercier.

**A Gaby,**  
Pour ton amitié, malgré tout ce qu'on a traversé.  
Je suis heureuse de t'avoir trouvé sur mon chemin.

**A mon Quentinou,**  
Pour ton amitié si sincère, pour nos réflexions sur la vie, nos fous rires, pour tous ces merveilleux moments passés avec toi qui forment tous de si beaux souvenirs. J'aime ta capacité à ne jamais juger les gens, j'aime ton ouverture d'esprit. Sache que je te considère comme un frère, et que tu vis beaucoup trop loin de nous.  
Que la force soit avec toi !

**A Nath, Kro, Drourou, Mathieu, Emeline, Toto, Sophie, Audrey, Clairou, Céline, Charles, Eva, Deb, Viking ...** Vous les coupains, (la liste n'est pas exhaustive) qui avez rendu ces études agréables et me font presque regretter qu'elle n'aient pas été un peu plus longues !

**A ma petite pharmacie manceullose,**  
**A Mme Silistrini,**  
Pour m'avoir accueillie dans votre équipe et m'avoir permis d'accéder à une belle formation dès le début de mes études.

**A Nicolas,**  
Pour m'avoir accordé tellement de temps, pour m'avoir appris autant. Je te l'ai déjà dit, tu m'as fait aimer ce travail. Avec toi, j'ai tout de suite su que je me tournerais vers l'officine. J'espère être à la hauteur de ton enseignement. Avec tout le respect que j'ai pour toi, merci.

**A ma Laeti,**  
Qu'auraient été toutes ces années sans toi ?

**A la pharmacie des Bijoux,**

Pour m'avoir acceptée avec mon petit caractère et m'avoir fait confiance. Merci à toute l'équipe pour cette belle année.

**A Thibaut,**

Pour m'avoir consacré beaucoup de temps et d'énergie, et pour avoir partagé vos connaissances et votre expérience.

**A Seb,**

Pour m'avoir beaucoup appris également, et puis pour ces fous rires à rallonge !

**A Anais,**

Pour ta fraîcheur et ta joie de vivre, pour cette nouvelle amitié que tu m'as offerte.

**A Ben,**

Pour tous ces souvenirs, qui sont tous plus fous les uns que les autres. Je garde en mémoire au fond du cœur ces nuits nancéennes où nous étions libres, vivants et insouciantes parce que nous étions jeunes et que rien ne pouvait nous atteindre. Aujourd'hui, chaque bulle de champagne est un écho à ton rire. Tu nous manques énormément.

# SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>7</b>
<b>PREMIERE PARTIE : BOTANIQUE</b> .....	<b>9</b>
I. NOTIONS DE CLASSIFICATION (1).....	10
II. <i>GRIFFONIA SIMPLICIFOLIA</i> .....	11
A. <i>Classification des Fabacées</i> .....	11
B. <i>Description et caractéristiques</i> .....	12
1. Généralités sur les Fabacées .....	12
2. Les <i>Cesalpinoideae</i> .....	12
3. Caractéristiques de <i>Griffonia simplicifolia</i> .....	13
C. <i>Dénominations</i> .....	15
D. <i>Répartition géographique</i> .....	16
III. <i>MUCUNA PRURIENS</i> .....	16
A. <i>Classification</i> .....	16
B. <i>Description et caractéristiques</i> .....	16
1. Les <i>Faboideae</i> .....	16
2. Caractéristiques de <i>Mucuna pruriens</i> .....	17
C. <i>Dénominations</i> .....	19
D. <i>Répartition géographique</i> .....	19
IV. <i>RHODIOLA ROSEA</i> .....	20
A. <i>Classification</i> .....	20
B. <i>Description et caractéristiques</i> .....	20
1. Généralités sur les <i>Crassulacées</i> .....	20
2. <i>Rhodiola</i> sp.....	21
3. <i>Rhodiola rosea</i> .....	21
C. <i>Dénominations</i> .....	23
D. <i>Répartition géographique</i> .....	24
<b>DEUXIEME PARTIE : ETUDE PHYTOCHIMIQUE</b> .....	<b>25</b>
I. GRAINE DE <i>GRIFFONIA SIMPLICIFOLIA</i> .....	26
A. <i>5-Hydroxytryptophane</i> .....	26
1. Structure .....	26
2. Extraction .....	28
3. Absorption (18) .....	29

B.	<i>Autres composés non spécifiques (19)</i> .....	29
II.	GRAINE DE MUCUNA PRURIENS .....	30
A.	<i>L-Dopa</i> .....	30
1.	Biosynthèse .....	30
2.	Extraction (22,23).....	32
a.	Avec de l'eau, sous une atmosphère SO <sub>2</sub> .....	32
b.	Avec un mélange eau-éthanol (50 : 50) et rinçage à l'acide ascorbique .....	32
B.	<i>Alcaloïdes(13)</i> .....	32
III.	RACINE DE RHODIOLA ROSEA.....	33
A.	<i>Composés responsables de la propriété adaptogène (25)</i> .....	33
1.	Dérivés du phényléthanol .....	33
a.	Paratyrosol (26).....	33
b.	Salidroside = rhodioside = rhodosine .....	34
2.	Dérivés du phénylpropane .....	35
a.	Rosavine .....	35
b.	Rosine.....	35
3.	Un flavonoïde : la rhodioline .....	36
B.	<i>Particularités notables</i> .....	37
C.	<i>Autres composés (25)</i> .....	38
<b>TROISIEME PARTIE : LA DEPRESSION .....</b>		<b>39</b>
I.	GENERALITES .....	40
A.	<i>Description pharmacologique des neurotransmetteurs impliqués dans la dépression</i> .....	40
1.	Sérotonine (31) .....	40
2.	Dopamine (31).....	43
3.	Noradrénaline (31).....	46
B.	<i>Clinique et physiopathologie de la dépression</i> .....	48
1.	Clinique .....	48
2.	Pharmacologie .....	50
II.	TRAITEMENTS USUELS ALLOPATHIQUES (39).....	52
A.	<i>ISRS</i> .....	52
B.	<i>ISRSNa</i> .....	53
C.	<i>IMAO non sélectifs</i> .....	53
D.	<i>IMAO A</i> .....	54
E.	<i>Imipraminiques</i> .....	55
III.	RAPPELS SUR LES MECANISMES DE STRESS A L'ORIGINE DE CERTAINES DEPRESSIONS (27,40).....	56
<b>QUATRIEME PARTIE : .....</b>		<b>60</b>
<b>IMPLICATION DE LA PHYTOTHERAPIE DANS LE TRAITEMENT DE LA DEPRESSION LEGERE ET MODEREE.....</b>		<b>60</b>
I.	<i>GRIFFONIA SIMPLICIFOLIA ET MUCUNA PRURIENS : PLACE ET INTERET DES PRECURSEURS DE NEUROTRANSMETTEURS</i> .....	61

A.	<i>Pourquoi des précurseurs de neurotransmetteurs ? (42)</i> .....	61
B.	<i>Intérêt de Griffonia simplicifolia, précurseur de la sérotonine</i> .....	62
C.	<i>Intérêt de Mucuna pruriens, précurseur de la dopamine</i> .....	66
II.	INTERET DE <i>RHODIOLA ROSEA</i> , PLANTE ADAPTOGENE .....	69
A.	<i>Définition : Adaptogène (13)</i> .....	69
B.	<i>Rhodiola rosea</i> .....	72
1.	Etude pilote de <i>Rhodiola rosea</i> dans les troubles généralisés de l'anxiété (64).....	73
a.	Méthode.....	73
b.	Résultats.....	74
c.	Discussion.....	76
2.	Synthèse de différentes études entre 2003 et 2009 (65).....	77
a.	Olsson et al., 2009 .....	77
b.	Kurkin et al, 2003 ; Perfumi et Mattioli, 2007 ; Wiegant et al, 2009 ; Schriener et al, 2009 .....	77
3.	Etude portant sur l'efficacité de <i>Rhodiola rosea</i> dans le traitement de la dépression légère à modérée (66) .....	77
a.	Méthode.....	77
b.	Résultats.....	78
c.	Discussion.....	79
III.	RAPPELS SUR LE MILLEPERTUIS (67).....	80
<b>CINQUIEME PARTIE : COMMERCIALISATION ET CONSEILS A L'OFFICINE.....</b>		<b>83</b>
I.	FORMES COMMERCIALES .....	84
A.	<i>Quelques définitions</i> .....	84
B.	<i>Les Extraits fluides de Plantes fraîches Standardisés (EPS)</i> .....	84
1.	Définition (69) .....	84
2.	Délivrance et conseils.....	86
C.	<i>Les poudres ou extrait secs de plante sous forme de gélules</i> .....	90
1.	Définitions .....	90
a.	Les poudres de plante .....	90
b.	Les extraits secs de plante.....	90
2.	Quelques laboratoires retrouvés en officine.....	91
a.	Arkogelule® du laboratoire Arkopharma .....	91
b.	Elusanes®, gamme Naturactive du laboratoire Pierre Fabre .....	92
c.	Phytoclassics® du laboratoire SIDN.....	92
II.	INTERACTIONS ET CONTRE-INDICATIONS .....	94
A.	<i>Griffonia simplicifolia</i> .....	94
1.	Effets indésirables (18).....	94
2.	Contre-indications (3,17,18).....	94
3.	Précautions d'emploi .....	95
B.	<i>Mucuna pruriens</i> .....	95
1.	Effets indésirables (78).....	95
2.	Contre-indications (78,79).....	96

3. Précautions d'emploi .....	96
C. <i>Rhodiola rosea</i> .....	97
1. Effets indésirables (12,13).....	97
2. Contre-indications(66) .....	97
3. Précautions d'emploi .....	97
III. CONSEILS SUPPLEMENTAIRES A L'OFFICINE .....	98
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>99</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>102</b>

# LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Classification des Fabacées selon APG III .....	11
Figure 2 : Les différents types d'ovules chez les Angiospermes (2) .....	13
Figure 3 : Représentation schématique de <i>Griffonia simplicifolia</i> (4) .....	14
Figure 4 : Gousse et graines de <i>Griffonia simplicifolia</i> (5) .....	15
Figure 5 : Répartition géographique de <i>Griffonia simplicifolia</i> .....	16
Figure 6 : Représentation graphique de <i>Mucuna pruriens</i> (6) .....	17
Figure 8 : Gousse de <i>Mucuna pruriens</i> (7) .....	18
Figure 9 : Graine de <i>Mucuna pruriens</i> (8) .....	18
Figure 10 : Répartition de <i>Mucuna pruriens</i> dans les Antilles françaises (9) .....	19
Figure 11 : Classification des Crassulacées selon APG III .....	20
Figure 12 : <i>Rhodiola rosea</i> .....	22
Figure 13 : Rhizome de <i>Rhodiola rosea</i> (11) .....	22
Figure 14 : Répartition de <i>Rhodiola rosea</i> sur le territoire français (14) .....	24
Figure 15 : Formation du noyau aromatique par condensation d'un sucre et de PEP (15) .....	26
Figure 16 : Formation du chorismate (15) .....	27
Figure 17 : Synthèse du tryptophane à partir du chorismate (4) .....	27
Figure 18 : Structure du 5-hydroxytryptophane .....	28
Figure 19 : Biosynthèse des acides aminés essentiels à partir du shikimate (20) .....	30
Figure 20 : Synthèse de la tyrosine et de la phenylalanine à partir du chorismate (21) .....	31
Figure 21 : Biosynthèse de la L-Dopa à partir de la phenylalanine et de la tyrosine (22) .....	31
Figure 22 : Structure des alcaloïdes de la graine de <i>Mucuna pruriens</i> (13) .....	33
Figure 23 : Structure du p-tyrosol (25) .....	34
Figure 24 : Structure du salidroside .....	34
Figure 25 : Structure de la rosavine .....	35
Figure 26 : Structure de la rosine .....	36
Figure 27 : Structure de la rhodioline .....	36
Figure 28 : Les voies de la biosynthèse des rosavines et du salidroside (27) .....	37
Figure 29 : Projection des axones des neurones sérotoninergiques (32) .....	41
Figure 30 : métabolismes de la sérotonine .....	43
Figure 31 : Projection des axones des neurones dopaminergiques (33) .....	44
Figure 32 : Métabolisme de la dopamine .....	45
Figure 33 : Projection des axones des neurones noradrénergiques (35) .....	46

Figure 34 : Métabolisme de la noradrénaline .....	47
Figure 35 : Hypothèse monoaminergique de la dépression d'après Stahl (30) .....	51
Figure 36 : La phase d'alarme du stress (40) .....	57
Figure 37 : Mécanisme physiologique lors de la phase de résistance du stress (40) .....	58
Figure 38 : Etudes cliniques sur l'utilisation du 5-HTP dans le traitement de la dépression (44) .....	63
Figure 39 : Différence entre une plante adaptogène et une plante excitante (27) .....	70
Figure 40 : Mode d'action des adaptogènes (13).....	71
Figure 41 : Mécanismes d'action possibles de la Rhodiola (63) .....	72
Figure 42 : Résultats de l'essai pilote sur la Rhodiola de 2008 à Los Angeles (64) .....	75
Figure 42 : fleur d' <i>Hypericum perforatum</i> (68).....	80
Figure 43 : Procédé de lixiviation de <i>Griffonia simplicifolia</i> .....	85
Figure 44 : Procédé de lixiviation de <i>Mucuna pruriens</i> .....	85
Figure 47 : Phytostandard de Griffonia en gélules .....	87
Figure 48 : EPS de Griffonia, Mucuna et Rhodiola .....	87
Figure 49 : Synergie et complémentarité des plantes au niveau de leur mode d'action .....	89
Figure 50 : Extrait du formulaire d'aide à la prescription de l'Institut Européen des Substances Végétales (72) .....	89
Figure 51 : Rhodiorelax du laboratoire Arkopharma .....	91
Figure 52 : Les Elusanes Rhodiola de chez Naturactive, Pierre Fabre .....	92
Figure 54 : Phytoclassic® de Griffonia par le laboratoire SIDN .....	93
Figure 53 : Phytoclassic® de Rhodiola par le laboratoire SIDN .....	93

# Introduction

La dépression est un trouble mental qui serait, selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le troisième facteur de comorbidité au monde. En France, cette maladie touche plusieurs millions de familles. D'après l'Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé (INPES), 19 % de la population française âgée de 15 à 75 ans a connu ou connaîtra un jour un épisode dépressif, à raison d'un homme sur dix et d'une femme sur cinq. La dépression peut donc être considérée comme une maladie courante qui touche tous les âges.

Parallèlement, la France reste parmi les plus gros consommateurs de médicaments en Europe. Mais ces dernières années, les Français ont été marqués par divers scandales pharmaceutiques. Affaires du Mediator<sup>®</sup>, du Furosémide, de la Diane 35<sup>®</sup> ... Autant de gros titres dans les journaux qui ont perturbé les patients et qui ont entamé leur confiance dans l'industrie pharmaceutique. Nous avons alors assisté à un soudain regain d'intérêt pour les médecines douces, mais surtout naturelles telles que l'aromathérapie ou la phytothérapie.

Dans le domaine de la dépression, le conseil en phytothérapie était restreint. Le Millepertuis restait la référence pour les patients et les professionnels de santé, mais ce dernier a le net désavantage de présenter énormément d'interactions médicamenteuses et de contre-indications.

Fort heureusement, avec l'évolution de l'ethnopharmacologie et de la pharmacognosie, de nouvelles connaissances en phytothérapie émergent.

Depuis quelques années, nous entendons beaucoup parler de plantes adaptogènes, telles que le Ginseng ou l'Eleuthérocoque. L'intérêt s'est alors porté sur une plante que les Russes emploient depuis la guerre froide : *Rhodiola rosea*. Celle-ci est connue pour améliorer notre résistance au stress, nouveau mal de notre société, et qui peut engendrer la dépression.

Il existe également d'autres plantes intéressantes par leur richesse en précurseurs de neurotransmetteurs. La graine *Griffonia simplicifolia* renferme du 5-HTP, précurseur direct de la sérotonine. Celle de *Mucuna pruriens* apporte de la L-Dopa, précurseur de la dopamine.

Nous étudierons donc ces plantes d'un point de vue botanique puis phytochimique. Nous effectuerons ensuite quelques rappels pharmacologiques concernant la pathologie de la

dépression, avant d'étudier le mode d'action et l'efficacité de nos trois plantes. Pour finir, nous développerons les conseils associés aux différentes formes commercialisées en officine.

**Première partie :**

**Botanique**

## **I. Notions de classification (1)**

Le vivant a été séparé en deux règnes dès la Grèce Antique : les végétaux et les animaux. Mais ce n'est que grâce au père de la taxonomie, Linné, naturaliste suédois, que cette classification primitive deviendra officielle au XVIIIème siècle.

Au début du XIXème siècle, on commence à découvrir de nouveaux microorganismes grâce à l'invention du microscope, et l'existence de nouveaux règnes s'impose.

Aujourd'hui, on retient le système de Cavalier-Smith dans sa version de 2004 (prix international de biologie), qui est composé de 2 empires divisés en 6 règnes :

- Les Procaryotes, empire dont le principal règne est celui des Bactéries.
  - Les Eucaryotes, empire divisé en cinq règnes
    - o Protozoaires ou Protistes : eucaryotes unicellulaires
    - o Chromistes : êtres vivants uni- ou pluri-cellulaires, photosynthétiques pour la plupart.
    - o Animaux
    - o Plantes
    - o Mycètes ou Champignons
- } Eucaryotes multicellulaires

Chez les végétaux, on distingue selon leur degré de différenciation :

- Les végétaux procaryotes : les cyanobactéries autrefois appelées « algues bleu-vert »
- Les végétaux eucaryotes :
  - o Les Thallophytes comprenant les algues, les lichens et les champignons. Ils sont caractérisés par un thalle, appareil végétatif peu différencié. Il s'agit donc de plantes aquatiques ou dépendantes de milieux humides.
  - o Les Bryophytes incluant les mousses et les sphaignes, très dépendantes des milieux humides et dont l'appareil reproducteur commence à se différencier en tige et feuilles. On suppose que les Bryophytes sont les plantes qui ont conservé le plus de caractères des premières plantes ayant colonisé la terre ferme.
  - o Les Cormophytes, également appelés « végétaux supérieurs » ou Tracheophytes dont l'appareil végétatif est composé d'une tige et de feuilles appelé « cormus ». On observe surtout l'apparition de vaisseaux conducteurs de sève (xylème et phloème). Ces plantes sont totalement adaptées au milieu terrestre.

Les Tracheophytes associent deux anciens embranchements : Les Ptéridophytes (fougères) dont la reproduction est essentiellement aquatique, et les Spermaphytes (plantes à graines) regroupant les Gymnospermes (littéralement « semence nue » car l'ovule n'est pas protégé) et les Angiospermes (plantes à fleurs, littéralement « graines dans un récipient »).

## II. *Griffonia simplicifolia*

### A. Classification des Fabacées

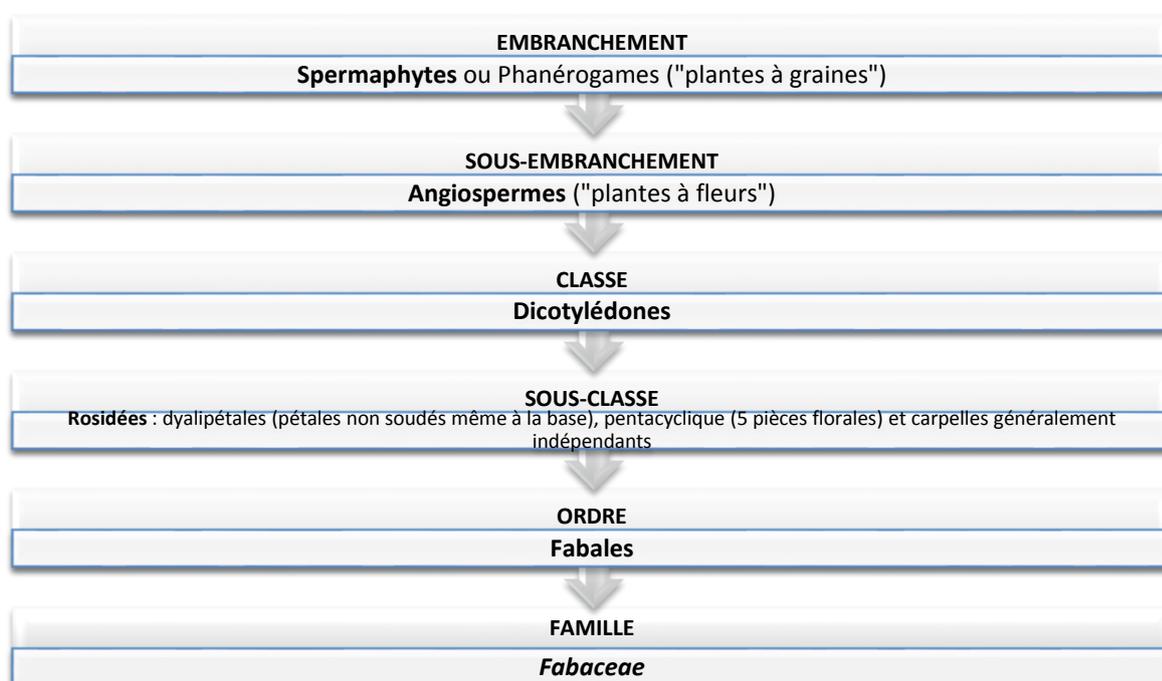


Figure 1 : Classification des Fabacées selon APG III

Le nom *Fabaceae* ou *Leguminosae* est adopté par la classification phylogénétique APGII en 2003 (Stevens, 1971 ; Stevens *et al.*, 2003). En 2009, une nouvelle classification phylogénétique APG III (voir figure 1) indique que la famille des *Fabaceae* regroupe maintenant les anciennes familles des *Mimosaceae* et des *Cesalpiniaceae*.

La famille des *Fabaceae* comprend donc quatre sous-familles :

- Les *Bauhinioïdées* comprenant les arbres à orchidées et les arbres de Judée ;
- Les *Caesalpinoïdées* avec une fleur pseudo-papilionacée. C'est à cette sous-famille qu'appartient *Griffonia simplicifolia* ;

- Les *Mimosoideae* avec une fleur régulière qui comprennent surtout des arbres des pays chauds (Mimosa, Acacia ...).
- Les *Faboideae* ou *Papilionoideae* avec une fleur typique en papillon comprenant de nombreux représentants de nos régions (pois, trèfles, haricots...). On y retrouve l'espèce *Mucuna pruriens*.

## **B. Description et caractéristiques**

### **1. Généralités sur les Fabacées**

Les Fabacées sont composées de fleurs papilionacées parfaites, zygomorphes (elles n'ont qu'un seul plan de symétrie), à un seul carpelle. Les feuilles sont composées alternes. Il s'agit d'une plante hétérochlamyde, c'est-à-dire que la fleur est protégée par des pétales et des sépales à la fois. Elle est également dialypétale.

Sur les nodules racinaires, une bactérie (*Rhizobium*) vit en symbiose avec la plante, fixant l'azote atmosphérique.

Cette famille est en réalité le plus grand ensemble angiospermien. Elle contient énormément d'individus et d'espèces de nombreux biomes. Un biome est en effet dépendant d'une zone géographique donnée et qui représente tout un écosystème composé d'animaux ou de végétations qui prédominent et sont adaptés à cette zone.

Nous nous intéressons donc plus particulièrement dans cet ouvrage aux deux sous-familles des *Faboideae*, cosmopolites, et des *Caesalpinoideae*, majoritairement tropicales.

### **2. Les Caesalpinoideae**

Les *Caesalpinoideae* présentent des feuilles alternes composées pennées.

La formule florale est  $5S + 5P + (5+5)E + 1C$ . La fleur est souvent hétérochlamyde mais peut parfois être achlamyde, c'est-à-dire qu'elle ne possède pas de périanthe (ni sépale ni pétale), et elle est soit diplo- soit oligo-stémone.

Les pétales sont à préfloraison carénale (la carène recouvre les ailes qui recouvrent elles-mêmes l'étendard). Ils sont libres, le pétale supérieur étant plus développé que les ailes latérales. L'ovaire est supère à carpelle unique et donne deux à plusieurs ovules, campylo- ou anatropes, bitégumentés (figure 2).

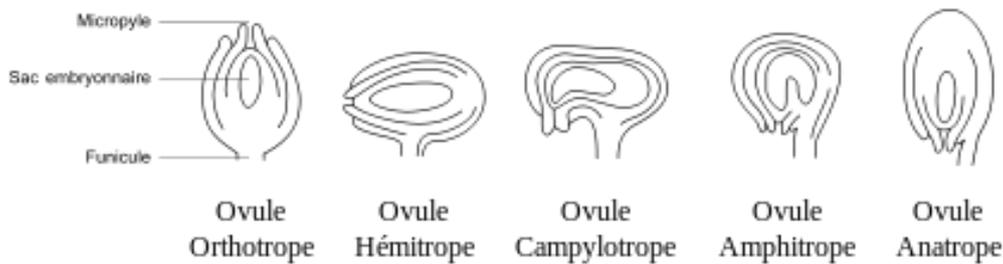


Figure 2 : Les différents types d'ovules chez les Angiospermes (2)

Le fruit est un follicule provenant de l'unique carpelle, déhiscent par deux valves (ventrale et dorsale). Il s'agit d'une gousse.

### 3. Caractéristiques de *Griffonia simplicifolia*

Le *Griffonia* est largement répandu en Afrique tropicale de l'Ouest, du Libéria au Gabon, mais particulièrement au Ghana.

Les africains le consomment depuis de nombreuses années en médecine traditionnelle, autant par voie orale - les feuilles en décoction auraient, entre autres, des vertus antiémétiques, aphrodisiaques, antitussives, mais également purgatives – que par voie externe sous forme de pâte, soignant les plaies syphilitiques, les brûlures, les inflammations oculaires ... Pourtant, les occidentaux ne se sont intéressés à cette plante qu'à partir des années 70, notamment pour ses fortes teneurs en 5-HTP (5-hydroxytryptophane, précurseur de la sérotonine).(3)

Cette plante appartient à la sous-famille des *Caesalpinioïdeae*.

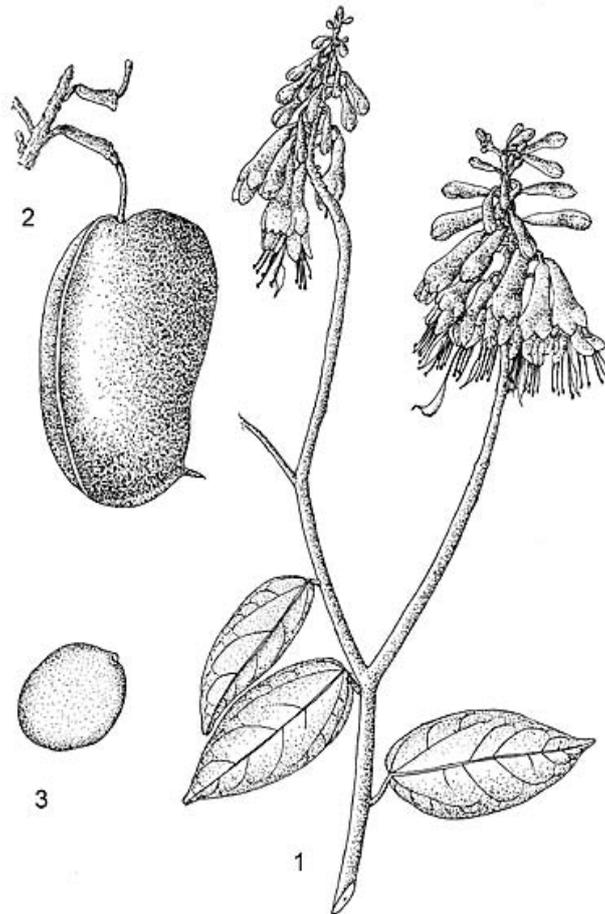
Le genre *Griffonia* est composé de quatre espèces :

- *Griffonia tessmanii*
- *Griffonia physocarpa*
- *Griffonia speciosa*
- *Griffonia simplicifolia*, restant l'espèce la plus connue.

Les trois dernières espèces contiennent du 5-HTP. Cependant, seule *Griffonia simplicifolia* est exploitée dans le but d'extraire le précurseur de la sérotonine, cette espèce présentant les plus fortes concentrations.

*Griffonia simplicifolia*, est un arbuste sarmenteux dont le tronc peut atteindre 7 cm de diamètre. La partie végétale se situe entre 3 et 10 mètres de hauteur. Les feuilles sont entières, ovées et glabres. Les fleurs sont bisexuées, groupées en grappes tomenteuses grises. Les pétales sont charnus, tous semblables, à poils courts et clairsemés sur le bord. La floraison se produit de juillet jusqu'à novembre. (3) (Figure 3)

Le fruit est une gousse, obliquement ovoïde et gonflée. Elle contient une à quatre graines orbiculaires glabres. Les gousses mûrissent en août.



**Figure 3 : Représentation schématique de *Griffonia simplicifolia* (4)**

- 1 : sommité fleurie
- 2 : gousse
- 3 : graine

Nous nous intéresserons plus particulièrement à sa graine (Figure 4), dont on extrait le 5-HTP.



Figure 4 : Gousse et graines de *Griffonia simplicifolia* (5)

### C. Dénominations

*Griffonia simplicifolia* n'a pas été décrit par Linné, père de la taxonomie botanique actuelle, mais par Henri Baillon, médecin du XIXème siècle et professeur d'histoire naturelle à l'école centrale des arts et des manufactures.

Cette liane grimpante est aussi appelée :

- *Bandeiraea simplicifolia* décrite dans la taxonomie de Georges Bentham, botaniste anglais du XVIIIème siècle.
- *Schotia simplicifolia* (Vahl, ex DC) Baill.

#### **D. Répartition géographique**

*Griffonia simplicifolia* est principalement retrouvé en Afrique équatoriale, notamment au Ghana, au Libéria, au Togo et en Côte d'Ivoire (Figure 5).



Figure 5 : Répartition géographique de *Griffonia simplicifolia*

### **III. Mucuna pruriens**

#### **A. Classification**

Tout comme *Griffonia simplicifolia*, *Mucuna pruriens* appartient également à la famille des Fabacées (Figure 1).

C'est au niveau des sous-familles que leur classification diffère. Le *Mucuna* appartient à la sous-famille des *Faboideae*.

#### **B. Description et caractéristiques**

##### **1. Les Faboideae**

Les *Faboideae* présentent une fleur cyclique caractéristique des Fabacées dont la formule florale est la suivante : cinq sépales, cinq pétales, dix stipules, un carpelle. Elle est diplostémone (le nombre des étamines est le double de celui des sépales) et hypogyne : les étamines sont placées sous l'ovaire.

L'ovaire de ce carpelle unique est donc dit supère. Il contient deux à plusieurs ovules campylotropes et bitégumentés (deux enveloppes protégeant l'ovule).

Le fruit est une gousse.

## 2. Caractéristiques de *Mucuna pruriens*

*Mucuna* est une liane annuelle qu'on retrouve dans les régions tropicales de l'Inde, de l'Afrique et de l'Amérique. Plante grimpante, elle peut mesurer jusqu'à 15m de haut. Ses fleurs sont disposées en grappes violettes et ses gousses sont recouvertes de multiples poils jaunâtres urticants (Figures 6 et 7).



Figure 6 : Représentation graphique de *Mucuna pruriens* (6)



**Figure 7 : Gousse de *Mucuna pruriens* (7)**

Le Mucuna est une plante populaire de la médecine indienne qui a longtemps été utilisée dans certaines maladies comme Parkinson. En Inde, le Mucuna jouit également d'une réputation d'aphrodisiaque et de tonique nerveux.

Cette liane fait partie de la sous-famille des *Faboïdeae*, plus grande représentante des Légumineuses.

Nous nous intéresserons plus particulièrement à sa graine (Figure 8), utilisée en médecine.



**Figure 8 : Graine de *Mucuna pruriens* (8)**

### C. Dénominations

- Selon la taxonomie de Linné, la plante a été nommée *Dolichos pruriens*. Mais sa dénomination commune est *Mucuna pruriens*.
- Il a également été décrit sous le nom de *Stilozobium pruriens* ou encore *Negretia pruriens*.
- En France, son nom vernaculaire est Pois mascate.
- On l'appelle encore vulgairement « Poil à gratter », littéralement « cowitch » au Royaume Uni, et « Juckbohne » en Allemagne où il est très utilisé.

### D. Répartition géographique

Cette plante fait l'objet de mentions dans de nombreuses pharmacopées, notamment indienne car très utilisée dans la médecine ayurvédique, mais aussi dans les pharmacopées chinoise, pakistanaise et malgache.

On retrouve également cette plante en zone tropicale africaine et dans les Antilles (Figure 9), notamment en Guadeloupe et en Martinique.

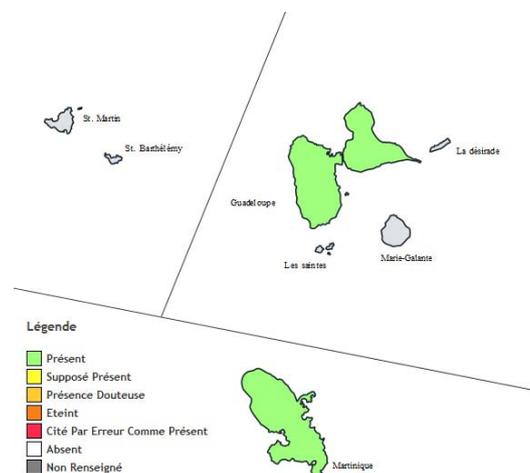


Figure 9 : Répartition de *Mucuna pruriens* dans les Antilles françaises (9)

## IV. Rhodiola rosea

### A. Classification



Figure 10 : Classification des Crassulacées selon APG III

La classification des Crassulacées est explicitée dans la Figure 10.

Les *Crassulaceae* sont divisées en deux sous-familles : les *Crassuloideae* (fleurs à un seul verticille d'étamines) et les *Sedoideae* (plusieurs verticilles d'étamines). Le genre *Rhodiola* appartient à cette deuxième sous-famille.

### B. Description et caractéristiques

#### 1. Généralités sur les Crassulacées

La famille des *Crassulaceae* est principalement composée de plantes herbacées vivaces, de lianes ou d'arbustes dont la caractéristique est la carnosité des feuilles simples et sans stipules. Une carnosité est en effet une excroissance charnue présente à la surface des feuilles, produites par des piqûres d'insectes qui y déposent leurs œufs.

Parce que ces feuilles sont charnues, elles sont très utiles pour stocker de l'eau et des éléments nutritifs. On qualifie ces plantes de plantes succulentes. Cette capacité de stockage dote la plante

d'une grande capacité à la sécheresse et au froid. En effet, la concentration des sels dissous dans les cellules permet un abaissement cryoscopique important.

Les fleurs des *Crassulaceae* sont actinomorphes (elles présentent une symétrie radiale), en général bisexuées. Le calice et la corolle possèdent le même nombre de pièces. Le nombre de pétales correspond au nombre de carpelles libres. Les fruits issus de ces carpelles sont composés de follicules.(10)

## 2. *Rhodiola sp*

Le genre *Rhodiola* possède des feuilles planes alternes nombreuses. Les fleurs sont regroupées en corymbes terminaux touffus.

Ses caractéristiques essentielles sont :

- Des fleurs dioïques
- Un calice à quatre sépales
- Une corolle à quatre pétales, donc d'après les caractéristiques des *Crassulaceae*, quatre carpelles
- Huit étamines (10)

Sa formule florale est donc :  $4S + 4P + 8E + 4C$ .

## 3. *Rhodiola rosea*

*Rhodiola rosea* est une plante vivace à l'aspect glauque qui se développe en touffes (Figure 11). Ses tiges sont non ramifiées et épaisses de 5 mm. Ses feuilles sont lancéolées-pointues, sessiles, aux dents espacées dans la moitié supérieure. Les inflorescences comportent des fleurs unisexuées à pétales jaunes aux extrémités en capuchon généralement lavées de rouge. La Rhodiola est une plante dioïque : ses plants mâles et femelles sont séparés.



**Figure 11 : *Rhodiola rosea***

Il s'agit d'une plante retrouvée en Arctique, dans les hautes montagnes d'Europe, d'Asie centrale et d'Amérique du Nord jusque 4000m.

On utilise en thérapeutique la partie souterraine, qui forme un rhizome avec des racines (Figure 12). En fonction de l'âge, ce rhizome peut atteindre plusieurs kilos.(12)



**Figure 12 : Rhizome de *Rhodiola rosea* (11)**

Il existe des sites de culture pour la commercialisation, notamment en Finlande, en Russie ou au Canada. En Suisse, le Centre de recherches agronomiques des Fougères, à Conthey, essaie de vulgariser la culture de Rhodiola. Ainsi, 50 m<sup>2</sup> de Rhodiola sont déjà cultivées à Bruson (Suisse) et 250m<sup>2</sup> chez un producteur à Entremont (Haute-Savoie).(13)

La Rhodiola peut être cultivée autant dans du terreau que sur du sable. Elle résiste au gel, mais ne supporte pas les températures supérieures à 15°C. Les conditions optimales pour sa culture sont :

- Un bon ensoleillement
- Un bon drainage du sol, afin d'évacuer les excès d'eau. N'oublions pas que la Rhodiola est une plante succulente : elle peut donc faire des réserves en eau et ne nécessite pas un arrosage journalier.
- Eventuellement un abri contre le vent afin d'éviter une sécheresse du sol.

Les concentrations en principes actifs (rosavines et salidosides) augmentent dans les racines au fil du temps. Ainsi, le rhizome n'est récolté en général qu'au bout de 4 ou 5 années de culture, lorsque la racine a atteint une taille d'environ 2 cm.(10)

### **C. Dénominations**

- *Rhodiola rosea* a été décrite par Linné, et a gardé ce nom comme dénomination commune.
- En France, son nom vernaculaire est « Orpin rose » (son rhizome, une fois coupé, dégage une agréable odeur de rose) ou encore « Rhodiola ».
- En anglais, elle sera appelée « Golden roots ».

## D. Répartition géographique

On trouve la Rhodiola dans tous les grands massifs au nord de l'Equateur. C'est ainsi qu'on la rencontre en France, notamment dans les Vosges, mais surtout dans les massifs alpin ou pyrénéen (Figure 13).

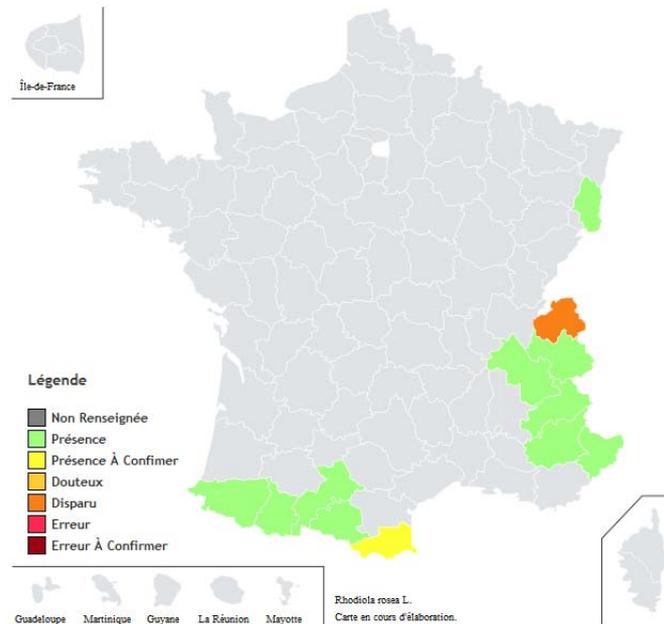


Figure 13 : Répartition de *Rhodiola rosea* sur le territoire français (14)

On la retrouve aussi logiquement dans tout l'arc alpin de la Suisse à l'Italie, l'Autriche et jusqu'aux Balkans, en passant par l'Allemagne.

Etant donné qu'il s'agit d'une plante aimant le froid, on la retrouve plus au nord, dans les plaines : Suède, Norvège, Finlande ... Elle s'épanouit en Alaska, dans le grand nord Canadien et jusqu'au Groenland. Elle pousse également aux Etats-Unis, dans les Rocheuses.

**Deuxième partie :**  
**Etude phytochimique**

# I. Graine de *Griffonia simplicifolia*

## A. 5-Hydroxytryptophane

### 1. Structure

Le 5-HTP, ou oxitriptan, est un acide aminé aromatique présent naturellement dans la graine de *Griffonia*. Il est dérivé de l'hydroxylation du L-tryptophane, un acide aminé essentiel.

Les bactéries et les plantes sont capables de synthétiser le L-tryptophane. La synthèse du noyau aromatique commence par une condensation : celle de l'érythrose 4-phosphate avec le phosphoénolpyruvate sous l'action de la 3-deoxy-D-arabino-heptulosonate 7-phosphate synthetase (Figure 14).

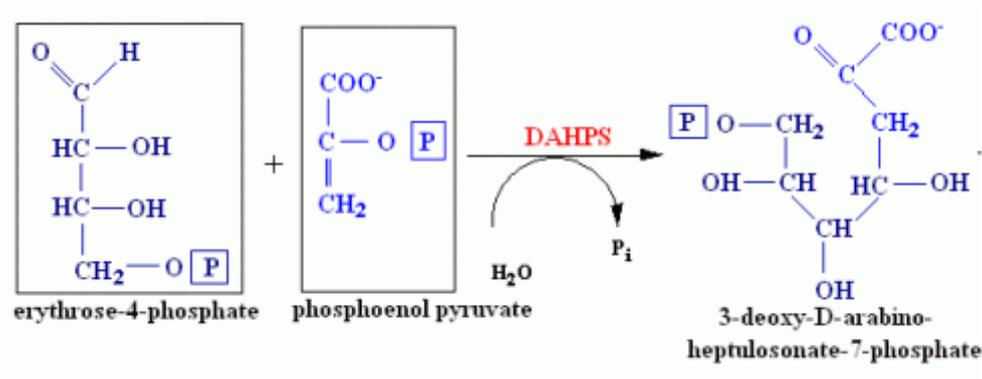


Figure 14 : Formation du noyau aromatique par condensation d'un sucre et de PEP (15)

S'ensuivent alors trois réactions conduisant à la formation du shikimate, intermédiaire biochimique important chez la plupart des autotrophes. Il est en effet le précurseur du tryptophane, mais également de la phénylalanine et de la tyrosine, de nombreux alcaloïdes et autres composés aromatiques, des tanins, de la lignine et de l'acide salicylique.

Le shikimate se condense alors avec une molécule de PEP et aboutit, sous l'action d'une shikimate synthase, au chorismate (Figure 15).

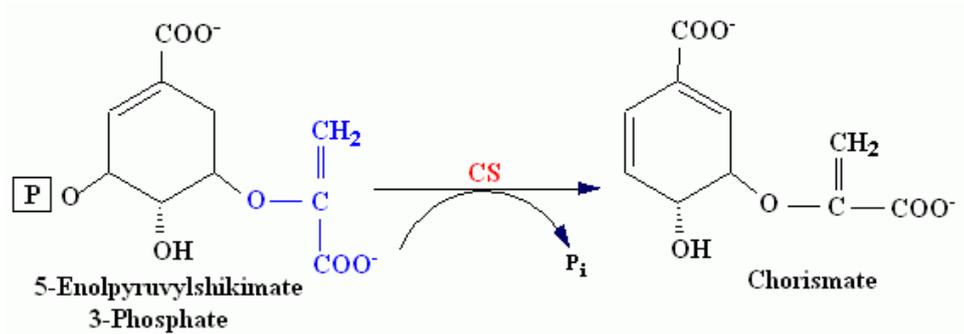


Figure 15 : Formation du chorismate (15)

Chorismate vient du grec « χωρίζω » signifiant « séparer ». En effet, ce composé est à l'origine de nombreuses branches de voies métaboliques dans la synthèse des acides aminés aromatiques.(16)

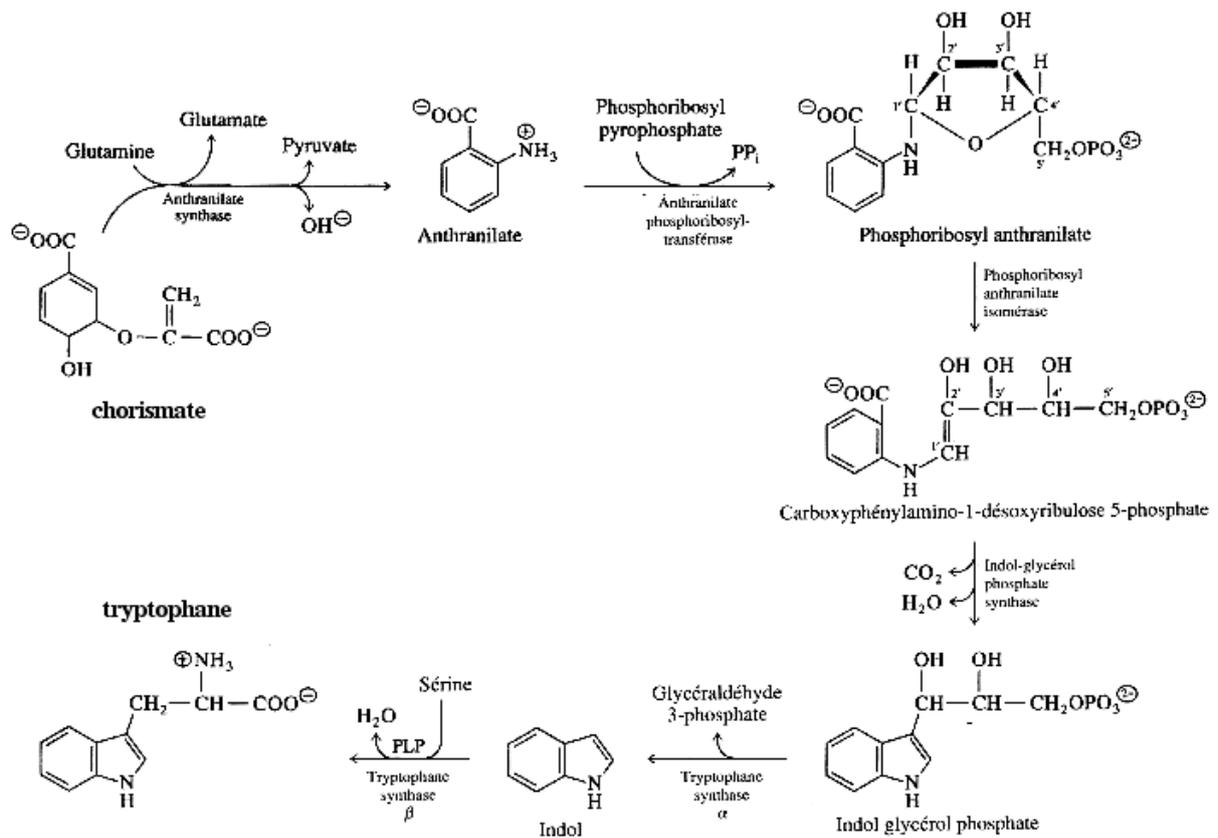
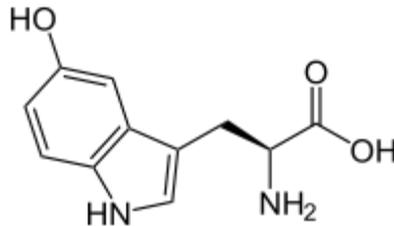


Figure 16 : Synthèse du tryptophane à partir du chorismate (4)

La synthèse du tryptophane se fait à partir du chorismate et de la glutamine. Le PEP est éliminé du chorismate. La glutamine apporte un groupement amine qui va se fixer sur le noyau aromatique pour former l'anthranilate. Ensuite, par addition du phosphoribosyl-pyrophosphate,

puis par cyclisation, l'indol-glycérophosphate est obtenu. L'élimination du groupement glycéraldéhyde 3-phosphate, réaction catalysée par la sous-unité  $\alpha$  de la tryptophane synthase, permet l'obtention de l'indol. La sous-unité  $\beta$  de cette enzyme catalyse la condensation de la sérine sur l'indole : nous obtenons alors le L-tryptophane (Figure 16).

Sous l'action de la tryptophane hydroxylase, le tryptophane est transformé en 5-hydroxytryptophane (Figure 17), ou 5-HTP, molécule présente dans les graines de Griffonia.



**Figure 17 : Structure du 5-hydroxytryptophane**

## **2. Extraction**

Dans les graines mûres, nous retrouvons 6 à 14 % de 5-HTP (17). L'importante concentration de cet acide aminé dans les graines laisse suggérer une possibilité de stockage par la plante.

Le 5-HTP est une molécule hautement soluble dans l'eau. C'est pourquoi nous avons recours à une extraction aqueuse.

En 2002, A. Lemaire et K. Adosraku se sont penchés sur la séparation des composants de la graine par méthode HPLC, permettant une extraction rapide en une seule étape, simple et efficace. L'extrait des graines est d'abord broyé manuellement (mortier et pilon) puis mélangé à une solution eau : méthanol 50 : 50. Une extraction optimale par HPLC nécessite les conditions optimales suivantes :

- Une phase mobile à 3% de méthanol
- Un débit de 1.5 ml/min
- 5mM de tampon phosphate pour maintenir un pH 4.8.(18)

Après récolte des graines, celles-ci sont traitées dans des usines aux USA et en Allemagne surtout. On extrait alors une poudre gris-blanc contenant des cristaux brun-pâles. La composition en 5-HTP relève alors de taux allant de 95 à 98%.(17)

### **3. Absorption (18)**

Lorsqu'il est pris seul par voie orale, le 5-HTP est rapidement métabolisé en sérotonine dans la muqueuse gastrique, les reins, le foie ou l'intestin grêle par des décarboxylases périphériques, ce qui rend sa biodisponibilité très faible. Nous pouvons améliorer ce paramètre en l'associant à un inhibiteur de la décarboxylase périphérique comme le carbidopa ou le benzéraside. Cependant, sa biodisponibilité est très variable d'un individu à l'autre : de 47 à 84 %.

Le 5-HTP peut être pris lors d'un repas car son absorption intestinale n'est pas influencée par la présence d'autres acides aminés.

### **B. Autres composés non spécifiques (19)**

On retrouve dans la graine de *Griffonia* d'autres composés qui ne sont pas spécifiques de cette espèce dont :

- 4 types de lectines : GS I, GS II, GS III et GS IV. La lectine GS I est utilisée en hématologie car elle agglutine les cellules des groupes sanguins A et B. Les isolectines GS-I-A4 et -B4 servent toutes deux comme marqueurs de cancer. La lectine GS II a prouvé une activité insecticide contre un coléoptère ravageur de légumineuses : le *Callosobruchus maculatus*.
- Des lipides : des triglycérides et des petites quantités d'insaponifiables et de lipides polaires.
- Des acides gras : l'acide linoléique pur y est majoritaire.
- Des stérols : campestérol, stigmastérol,  $\beta$ -sitostérol ...

## II. Graine de Mucuna pruriens

### A. L-Dopa

#### 1. Biosynthèse

La synthèse de la L-Dopa dans la graine débute de la même façon que la synthèse du 5-HTP. Ces deux voies de synthèses divergent au niveau du chorismate. La figure 18 les schématise :

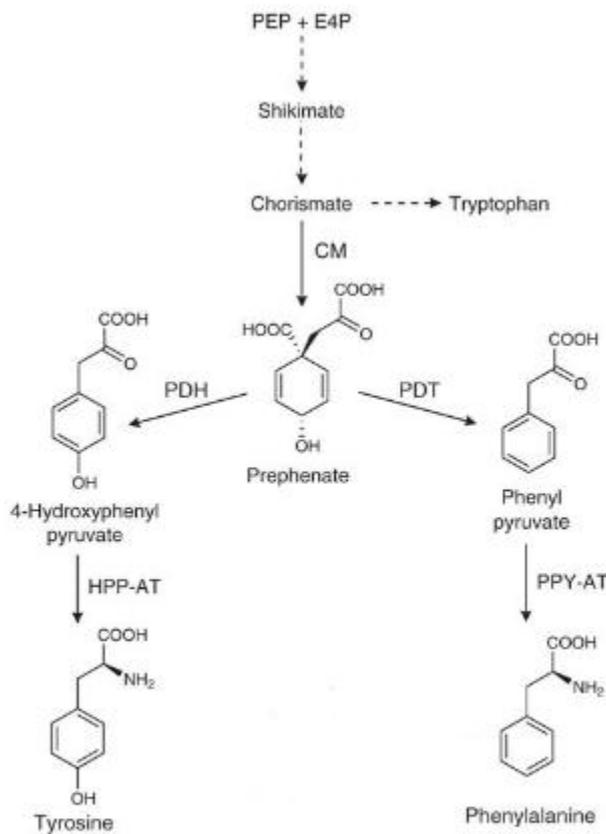


Figure 18 : Biosynthèse des acides aminés essentiels à partir du shikimate (20)

Concernant la voie de synthèse de la tyrosine, le chorismate est alors transformé en prephenate grâce à la chorismate mutase.

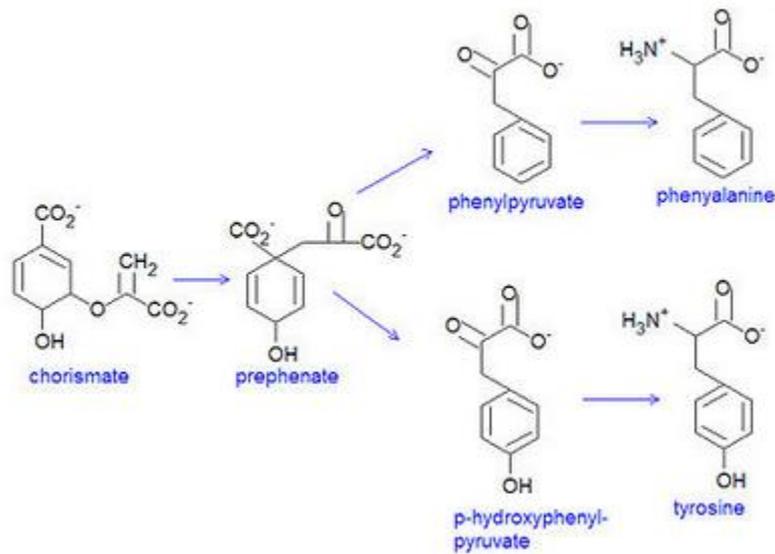


Figure 19 : Synthèse de la tyrosine et de la phénylalanine à partir du chorismate (21)

Le préphenate est à l'origine de deux acides aminés principaux (Figure 19). Pour former la tyrosine, il subit une décarboxylation oxydative qui laisse le groupement hydroxyl sur le noyau aromatique. Pour former la phénylalanine, nous assistons à une déshydratation ainsi qu'une décarboxylation. Puis le phénylpyruvate subit une transamination.

Il faut savoir que la phénylalanine, sous l'action de la phénylalanine hydroxylase, est transformée en L-tyrosine, elle-même hydroxylée par la tyrosine hydroxylase pour donner de la L-Dopa (Figure 20).

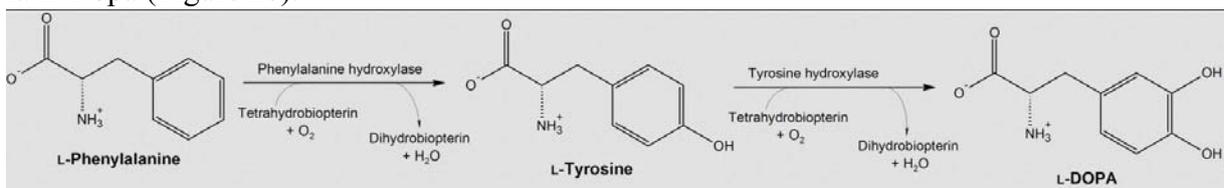


Figure 20 : Biosynthèse de la L-Dopa à partir de la phénylalanine et de la tyrosine (22)

## 2. Extraction (22,23)

La graine de *Mucuna pruriens* peut contenir jusqu'à 6% de L-Dopa (1,2,3-hydroxyphénylalanine). Trois grammes de poudre de graine contiendrait environ 100 mg de L-Dopa (24).

Il existe deux méthodes d'extraction possible :

### a. *Avec de l'eau, sous une atmosphère SO<sub>2</sub>*

Ces 100 mg (provenant de graines séchées et broyées) sont laissés et agités dans 300 mL d'acétone pendant 48h à température ambiante. Les composants gras sont extraits par lavages successifs à l'eau (3x500 mL), manipulation durant une nuit. Les matériaux résiduels sont récupérés par filtration, puis concentrés. Le dioxyde de soufre est passé sur ces résidus pendant dix minutes, jusqu'à saturation et décolorisation par agitement avec du charbon actif. La L-Dopa pure est cristallisée à 5°C, puis recristallisée dans l'eau à 0°C.

Avec cette méthode, le rendement est de 0.98% seulement.

### b. *Avec un mélange eau-éthanol (50 : 50) et rinçage à l'acide ascorbique*

Les 100g de graines séchées et broyées sont également « dégraissées » sous agitation avec 300 mL d'acétone durant 48h et à température ambiante, mais les composants gras sont extraits avec le mélange eau-éthanol (50 :50) et 0.1% d'acide ascorbique (3x500 mL) sous agitation toute la nuit. Les résidus sont récupérés par filtration et concentrés. De la même façon là encore, la L-Dopa pure est cristallisée à 5°C, mais sa recristallisation est effectuée dans de l'eau chaude, ce qui nous amène à un rendement beaucoup plus intéressant de 1.78%.

Notons que la L-Dopa extraite de *Mucuna pruriens* fait principalement l'objet de recherches dans le milieu médical pour traiter la maladie de Parkinson. En effet, ses effets indésirables seraient beaucoup moins importants que la L-Dopa de synthèse.

## B. Alcaloïdes(13)

La présence d'alcaloïdes a également été mise en évidence dans la graine de *Mucuna*. Les principales ont été tour à tour nommées prurieninine, prurienidine ou encore prurienine mais la structure de ces composés n'a pas encore été clairement élucidée.

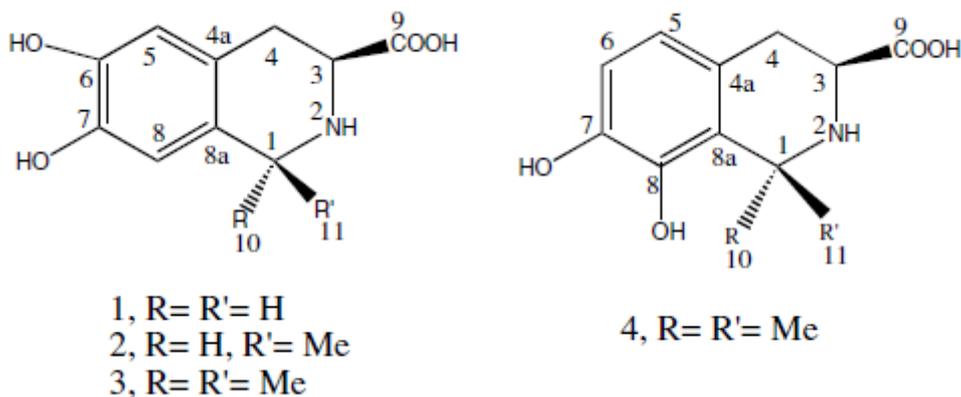


Figure 21 : Structure des alcaloïdes de la graine de *Mucuna pruriens* (13)

Des recherches ont cependant démontré la présence d'alcaloïdes 1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline, dont les structures ont été déterminées par méthode spectroscopique (Figure 21).

### III. Racine de *Rhodiola rosea*

#### A. Composés responsables de la propriété adaptogène (25)

Les propriétés adaptogènes de *Rhodiola rosea* sont principalement attribuées au p-tyrosol, au salidroside et à la rosavine.

##### 1. Dérivés du phényléthanol

Le phényléthanol est une molécule conférant à la plante une douce odeur de rose. Les propriétés adaptogènes de la plante sont principalement attribuées à ses deux dérivés du phényléthanol : le paratyrosol et le salidroside.

##### a. *Paratyrosol* (26)

Le tyrosol (Figure 22) a montré qu'il était aisément absorbé, et de façon dose-dépendante après une prise orale. Il apparaît comme un bon anti-oxydant et un modeste inhibiteur de la 5-lipoxygénase in vivo.

En étudiant des échantillons de diverses provinces de Chine, on a pu déterminer qu'on retrouvait entre 0.3 et 2.2 mg de tyrosol par gramme de racine (0.03 à 0.22 %).

Son nom chimique est le 4-hydroxy-phényléthanol.

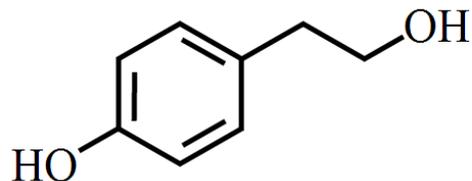


Figure 22 : Structure du p-tyrosol (25)

b. *Salidroside = rhodiolide = rhodosine*

Cette molécule a d'abord été identifiée comme rhodiolide mais les botanistes se sont vite aperçus qu'il s'agissait en réalité de salidroside (Figure 23), glucoside présent chez énormément de plantes.

Sur les échantillons de racine des différentes provinces de Chine, on retrouve de 1.3 à 11.1 mg de salidroside par gramme de racine (0.13 à 1.11 %).(26)

Son nom chimique est le 2-(4-hydroxyphényl)éthyl-O-β-D-glucopyranoside.

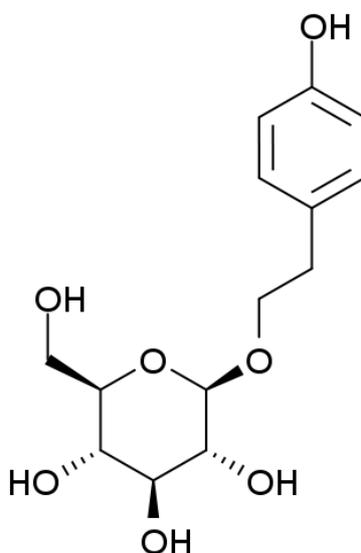


Figure 23 : Structure du salidroside

## 2. Dérivés du phénylpropane

### a. *Rosavine*

Elle est très utilisée pour les extraits standardisés de la plante car c'est la troisième molécule (avec le tyrosol et le salidroside) auquel on attribue les propriétés adaptogènes de la plante. De plus, les glycosides comme la rosavine, la rosine ou la rosarine ne sont pas retrouvés chez tous les genres de *Rhodiola*. L'authenticité de *Rhodiola rosea* est donc vérifiée par CLHP en confirmant la présence de rosavine (Figure 24). Elle est également utilisée ensuite pour la standardisation.(26)

Son nom chimique est le cinnamyl-(6-O- $\alpha$ -L-arabinopyranosyl)-O- $\beta$ -D-glucopyranoside.

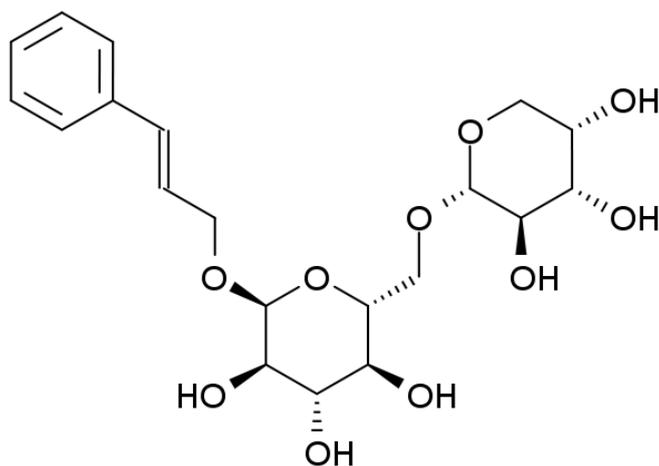


Figure 24 : Structure de la rosavine

### b. *Rosine*

Son nom chimique est le Cinnamyl-O- $\beta$ -D-glucopyranoside ou le (O- $\beta$ -D-glucopyranosyl)-3-phényl-2-propé-1-ol.(10) Sa formule chimique est décrite figure 25.

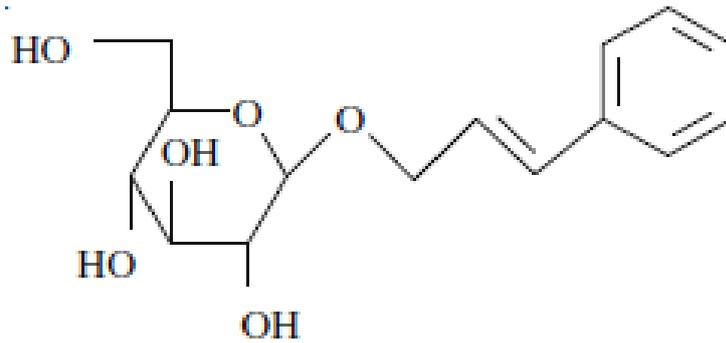


Figure 25 : Structure de la rosine

### 3. Un flavonoïde : la rhodioline

La rhodioline (Figure 26) est une flavolignane dont le nom chimique est 7H-pyranol(2,3-f)-1,4-benzodioxine-7-one,2,3-dihydroxy-6,8-dihydroxy-3-(4-hydroxy-3methoxyphényl)-2-(hydroxyméthyl)-9-(4-hydroxyphényl)(10)

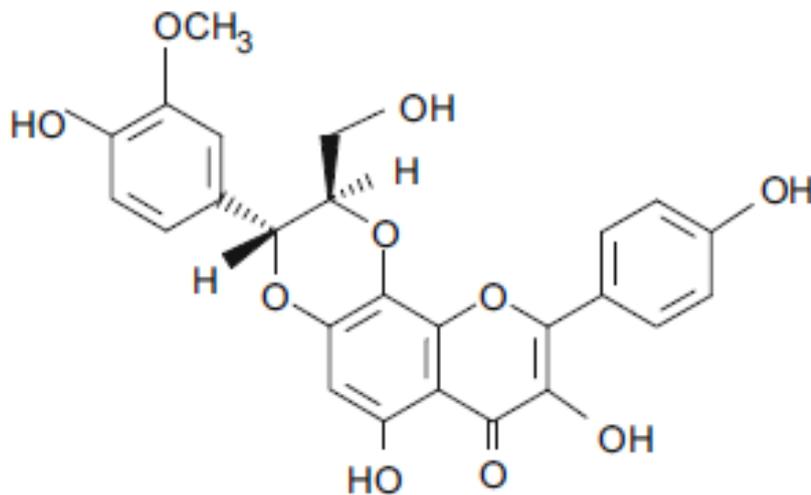


Figure 26 : Structure de la rhodioline

## B. Particularités notables

On notera que les composés phénoliques dérivés de *Rhodiola rosea* sont étroitement liés au niveau de la biosynthèse et dérivent d'acides aminés largement impliqués dans la dépression.

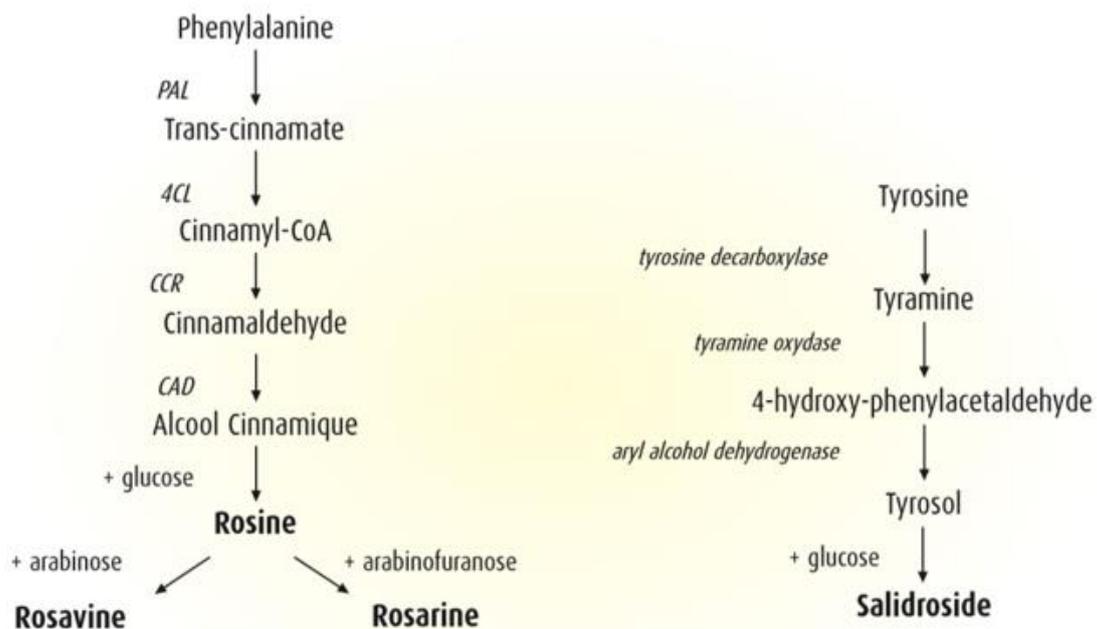


Figure 27 : Les voies de la biosynthèse des rosavines et du salidroside (27)

La rosavine est présente à un taux 3 à 4 fois supérieur à ceux de la rosine et de la rosarine dans le racine de rhodiola. C'est pourquoi on regroupe ces trois molécules sous l'appellation « rosavines ».

Les rosavines dérivent directement de la phénylalanine (Figure 27). Elles sont connues pour entrer en synergie avec le salidroside, et le p-tyrosol, dérivés de la tyrosine. On pense que le p-tyrosol se trouve en quantité importante dans la racine de rhodiola du fait de l'environnement froid dans lequel la plante évolue.

C'est principalement la variation de proportion entre ces molécules, entre ces 2 acides aminés, qui va apporter son efficacité à la rhodiola. De nombreuses études ont énoncé que le rapport idéal entre rosavines et salidroside doit être de 3 pour 1. Et que pour qu'une rhodiola apporte une efficacité, elle doit contenir au minimum 3% de rosavines et 1 % de salidroside.(27)(28)

### **C. Autres composés (25)**

Une multitude de substances non volatiles ont été identifiées dans le rhizome de *Rhodiola rosea*, classés en 6 groupes chimiques :

- Phénylpropanoïdes : triandine, vimaline, alcool cinnamylique ...
- Flavonoïdes : rhodionine, rhodoline, rhodalidine, rhodiogine, rhodiogine, rhodiogidine, gossypétine, kaempferol, tricine
- Tannins : catéchine, proanthocyanidines
- Composés phénoliques : acide hydroxy-cinnamique, acide gallique, acide caféique, acide chlorogénique
- Stérols :  $\beta$ -sitostérol, daucostérol
- Monoiterpènes : rosiridol

On a également mis en évidence près de 86 molécules volatiles, dont le géraniol qui confèrerait à la plante une odeur similaire à la rose. On retrouve aussi au niveau de la racine une huile essentielle composée majoritairement de mono terpènes hydrogénés et oxygénés et d'alcools aliphatiques.

# **Troisième partie :**

## **La dépression**

## **I. Généralités**

Selon une étude menée par l'INPES (Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé) en 2005 :(29)

- 8 % des Français de 15 à 75 ans, soit 3 millions de Français, ont vécu une dépression dans les douze mois précédents le sondage
- 19 %, soit 8 millions de Français, ont vécu ou vivront une dépression dans leur vie.
- Seulement la moitié se fera soigner.
- Il y a deux fois plus de femmes diagnostiquées que d'hommes.

Les conséquences de la dépression sont à prendre au sérieux (30):

- La première conséquence, et pas la moindre, concerne le suicide. Presque 15 % des dépressifs meurent des suites de leur tentative d'autolyse.
- L'évolution chronique : plus de 50 % des patients récidivent dans les quatre années suivant leur « rémission ».
- L'impact sur la qualité de vie des malades.
- Les coûts sociaux qui en découlent, qu'ils soient directs (médicaux ou non : aides, gardes d'enfants, transports ...) ou indirects (accident du travail, prise en charge de la maladie ...)

Il s'agit là d'un problème de santé publique qu'il est nécessaire de prendre en charge le plus tôt possible.

### **A. Description pharmacologique des neurotransmetteurs impliqués dans la dépression**

#### **1. Sérotonine (31)**

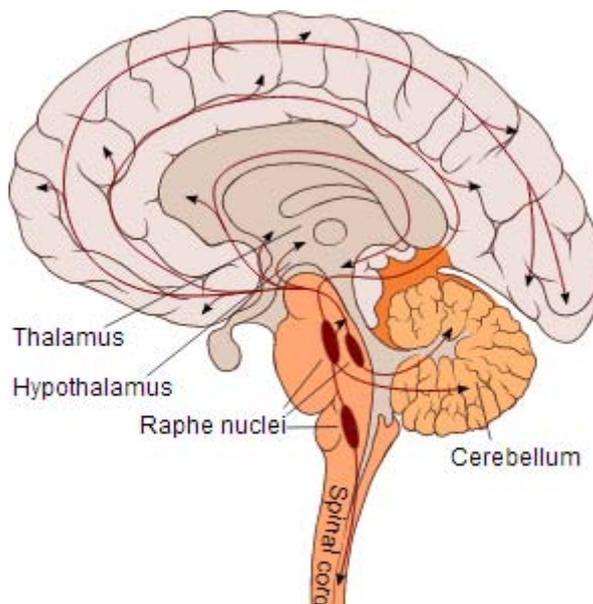
La sérotonine est majoritairement présente dans l'organisme comme hormone locale. Sa présence en tant que neurotransmetteur au niveau du cerveau ne représente que 1% de sa totalité dans le corps. Cependant, c'est à ce niveau qu'elle joue son rôle le plus important.

Notons qu'avant d'être reconnue comme neurotransmetteur, la sérotonine avait tout d'abord été identifiée comme une substance capable d'induire une contraction des muscles lisses.(3) En effet, 80% de la sérotonine du corps se trouve au niveau de la muqueuse gastro-intestinale où

l'on a identifié des récepteurs 5-HT<sub>3</sub> et 5-HT<sub>4</sub> sur lesquels elle se fixe, jouant donc sur la motilité intestinale. Une partie de la sérotonine du tube digestif passe dans le sang où elle est stockée dans les plaquettes et libérée lors de l'hémostase primaire. La sérotonine se fixe alors sur les récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> des muscles lisses vasculaires ce qui a pour conséquence une vasoconstriction, donc un effet hypertenseur.

Sa synthèse a lieu au niveau des ostéoclastes, des cellules entérochromaffines, mais surtout dans les neurones sérotoninergiques dont les corps cellulaires se situent dans les noyaux du raphé et du tronc cérébral. Les axones de ces neurones se projettent dans tout le cerveau (Figure 28) et la moelle épinière, régulant ainsi diverses fonctions (30) :

- Dans le cortex frontal : régulation de l'humeur ;
- Dans les ganglions de la base : régulation de la motricité, obsessions, compulsion ;
- Dans le cortex limbique : régulation de l'anxiété et des troubles paniques ;
- Dans l'hypothalamus : régulation de l'appétit et du comportement alimentaire ;
- Dans le tronc cérébral : régulation du sommeil.



**Figure 28 : Projection des axones des neurones sérotoninergiques (32)**

La sérotonine est synthétisée à partir du tryptophane (capable de traverser la barrière hémato-encéphalique), apporté au cerveau via la circulation sanguine. Le tryptophane est un acide aminé essentiel qui est exclusivement apporté par l'alimentation. Celui-ci est ensuite transporté (non sélectivement) jusque dans les noyaux du raphé, où sous l'action de la tryptophane

hydroxylase, il est hydroxylé en 5-hydroxytryptophane (5-HTP). Le 5-HTP subit ensuite une décarboxylation dans le cytoplasme des neurones : on obtient de la sérotonine. Notons que l'enzyme responsable de cette décarboxylation, la 5-hydroxytryptophane décarboxylase, assure également la décarboxylation de la L-Dopa. Il s'agit d'une enzyme non sélective.

Remarque : Si on ingère par voie orale du 5-HTP, la plus grande partie est détruite par les décarboxylases périphériques avant d'atteindre le cerveau. Il est donc judicieux de compléter en inhibiteur de la décarboxylase (qui ne peut pas passer la barrière hématoencéphalique) afin d'augmenter les concentrations sanguines en 5-HTP.

La sérotonine est ensuite stockée dans les vésicules du neurone via les transporteurs VMAT-1 et -2. Sous l'effet d'un potentiel d'action, elle est libérée dans la synapse par exocytose. De là, quatre possibilités :

- Elle se fixe sur les récepteurs 5-HT post-synaptiques. Il y a alors transduction du signal. Les récepteurs post-synaptiques impliqués dans la dépression sont les récepteurs 5-HT<sub>1A, 1B, 1D</sub>.
- Elle est recaptée par les récepteurs sérotoninergiques pré-synaptiques
- Elle est recaptée par les neurones par des transporteurs membranaires sélectifs SERT. C'est à ce niveau qu'agissent les antidépresseurs, notamment les ISRS (inhibiteur sélectif de la recapture de sérotonine).

Elle est dégradée par la MAO (monoamine oxydase) puis par l'aldéhyde déshydrogénase pour donner le 5-HIAA (acide 5-hydroxyindolacétique). Ce métabolite est ensuite excrété dans les urines. Dans certaines tumeurs, la sérotonine et le 5-HIAA sont produits de façon excessive. Il est alors intéressant de pouvoir doser leur excrétion dans les urines sur 24h, la demi-vie de la sérotonine n'étant que de quelques minutes.

Le métabolisme de la sérotonine est schématisé dans la figure 29.

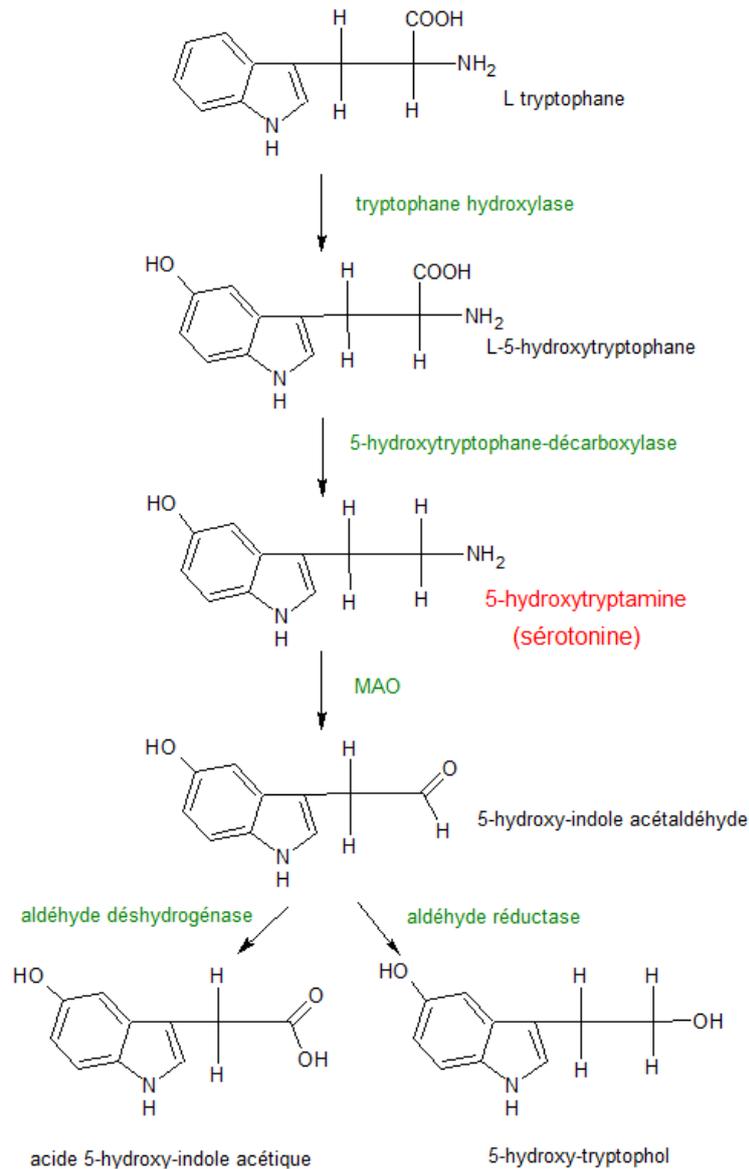
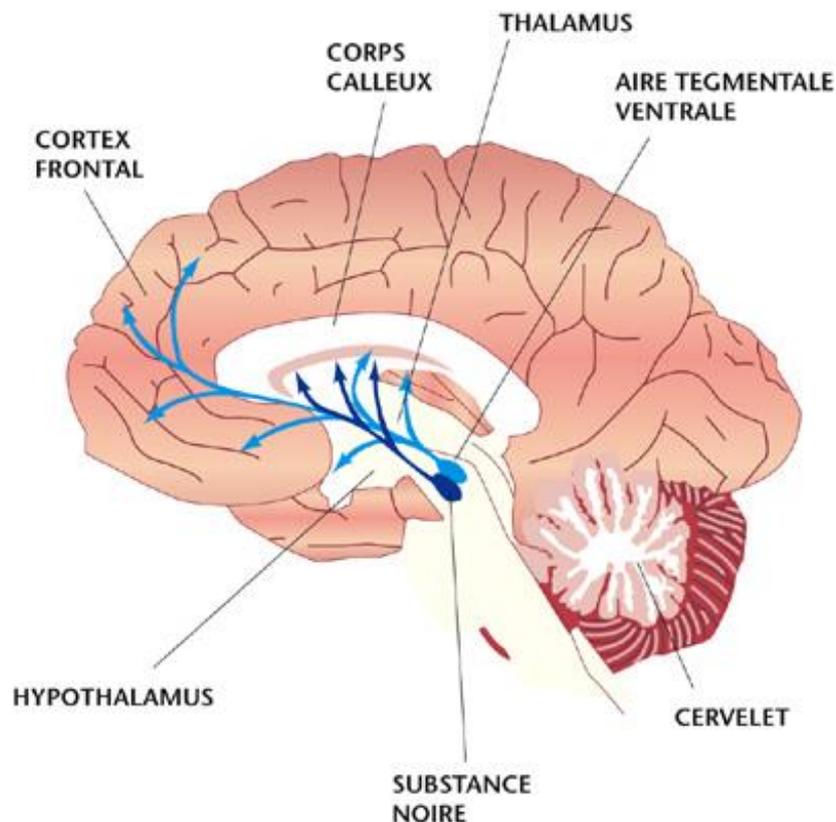


Figure 29 : métabolismes de la sérotonine

## 2. Dopamine (31)

La dopamine est synthétisée à partir de la L-Dopa (capable de franchir la barrière hémato-encéphalique) en majorité dans les neurones dopaminergiques du mésencéphale, plus précisément au niveau de la substance noire et de l'aire tegmentaire ventrale. Ces cellules neuronales donnent naissance aux projections nigrostriales et mésocorticolimbiques (Figure 30). Le système mésocorticolimbique est responsable des fonctions cognitives et du contrôle des comportements liés à la motivation et à la récompense. La voie nigrostriatale est impliquée dans la modulation du comportement moteur.



**Figure 30 : Projection des axones des neurones dopaminergiques (33)**

Notons que d'autres cellules dopaminergiques sont localisées dans le noyau arqué et leur corps neuronaux se projettent dans l'hypothalamus et la glande pituitaire (neurones tubéro-infundibulaires intervenant dans le contrôle de la sécrétion de prolactine et d'hormone de croissance et neurones tubéro-hypophysaires).

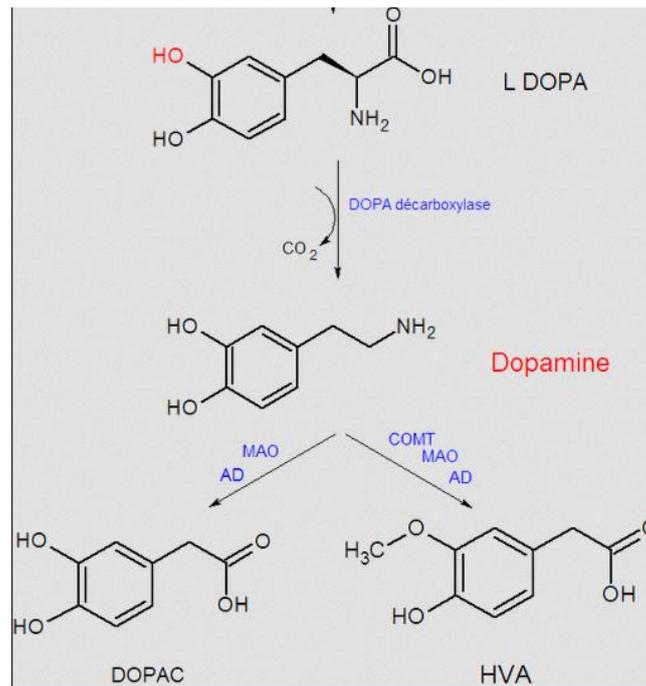
La dopamine est ensuite produite dans le cytoplasme des terminaisons présynaptiques, puis chargée dans des vésicules par le transporteur VMAT-2. Sous l'effet d'un potentiel d'action, le contenu des vésicules est largué dans la fente synaptique par exocytose. Lorsque la dopamine se fixe sur les récepteurs post-synaptiques, il y a alors transduction du signal.

Puis elle peut être dégradée par deux voies différentes (Figure 31) :

- Par les ectoenzymes COMT (catechol-O-methyl-transferase) en homovanilline

- Ou dans les neurones présynaptiques après avoir été recaptée : elle est dégradée par des enzymes mitochondriales, les MAO (MonoAmine Oxydase). Nous obtenons l'acide dihydroxyphénylacétique (DOPAC)

La mesure du taux de ces deux métabolites dans le liquide céphalo rachidien donne une bonne estimation de l'activité des neurones dopaminergiques centraux.



**Figure 31 : Métabolisme de la dopamine**

Le rôle de la dopamine dans la dépression est souvent oublié par manque d'investigations. Il ne faut cependant pas oublier qu'elle est souvent associée à des pathologies comme Parkinson (45 % des cas) ou les schyzophrénies, pathologies dont la principale origine biologique est un dysfonctionnement dopaminergique.(34)

De plus, la dopamine est l'hormone responsable de la régulation de l'humeur et de la motivation, et le système dopaminergique mésocorticolimbique joue un rôle important dans le système de plaisir, de motivation et de récompense. En effet, une hypoactivité dopaminergique de ce système entraîne une anhédonie, c'est-à-dire une perte de capacité à trouver du plaisir, symptôme majeur dans le diagnostic de dépression.

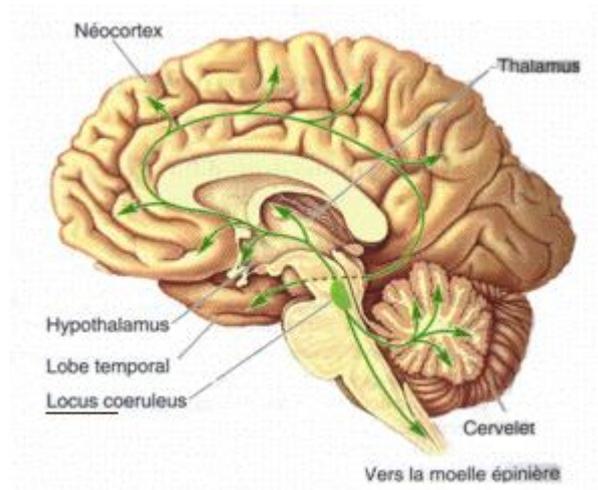
Enfin, la dopamine est nécessaire à la synthèse de la noradrénaline, dont le rôle est prouvé dans les pathologies dépressives.

### 3. Noradrénaline (31)

La Noradrénaline est une hormone adrénergique libérée au niveau du tronc cérébral par les fibres nerveuses du système orthosympathique. Les neurones noradrénergiques sont principalement situés au niveau du locus coeruleus.

Le système noradrénergique, de part ses projection axonales dans le cerveau (Figure 32), est impliqué dans la régulation de nombreuses fonctions au niveau (30):

- Du cortex frontal : régulation de l'humeur ;
- Du cortex préfrontal : régulation de la cognition, attention, mémoire ;
- Du cortex limbique : régulation des émotions, de la fatigue et de l'agitation ;
- Du cervelet : régulation de la motricité ;
- Du tronc cérébral : régulation de la pression artérielle.

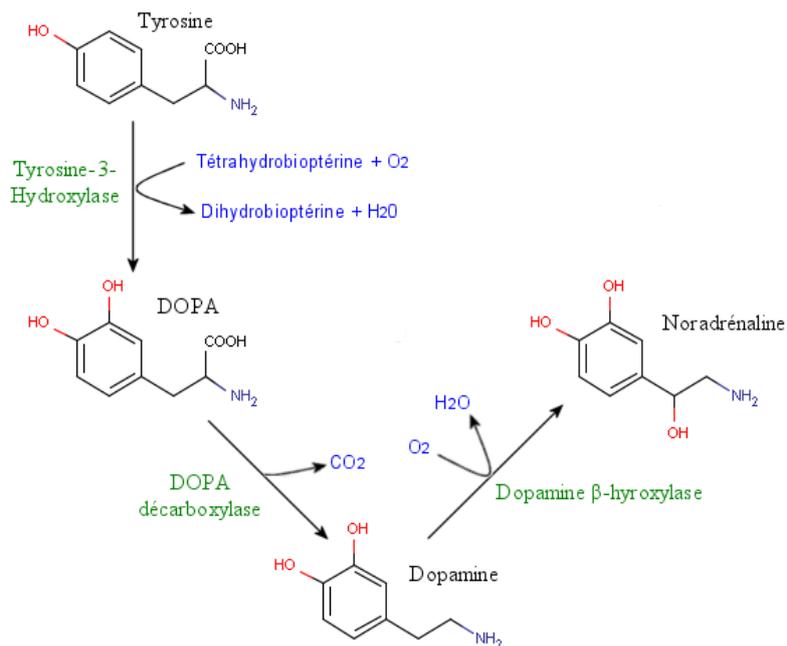


**Figure 32 : Projection des axones des neurones noradrénergiques (35)**

Au niveau des neurones noradrénergiques, sa synthèse est liée à celle de la dopamine. Tout démarre à partir de la L-tyrosine, provenant du milieu extracellulaire et rentrant dans le cytoplasme par un transporteur, ou directement synthétisée dans la cellule à partir de la phénylalanine. Comme vu précédemment, la L-tyrosine est dans un premier temps hydroxylée en L-Dopa par la tyrosine hydroxylase. Cette étape est dite limitante car l'enzyme est rapidement saturée. Nous obtenons ensuite de la dopamine sous l'action de la dopa-décarboxylase.

De là, la dopamine est concentrée dans les vésicules via les transporteurs VMAT-1 et VMAT-2, puis hydroxylée dans les vésicules en Noradrénaline grâce à la dopamine hydroxylase. A l'arrivée d'un potentiel d'action, il y a entrée de  $Ca^{2+}$  dans la cellule ce qui provoque la libération du contenu des vésicules dans la fente synaptique.

Le métabolisme de la noradrénaline est représenté figure 33.



**Figure 33 : Métabolisme de la noradrénaline**

Notons simplement qu'il ne s'agit pas de la seule voie de synthèse de la noradrénaline : elle peut également être synthétisée par les cellules chromaffines des glandes médullosurrénales puis sécrétée dans la circulation sanguine où elle jouera le rôle d'hormone, associée à l'adrénaline.

Dans la fente synaptique, il y a plusieurs possibilités :

- La noradrénaline se lie à ses récepteurs  $\alpha_1$  et  $\beta$  post-synaptiques, ce qui conduit à une transduction du signal.
- Elle est recaptée par le transporteur membranaire sélectif NET (norepinephrine transporter)

- Elle peut également, au niveau des cellules non neuronales, se lier à ses récepteurs  $\alpha_2$  post-synaptiques (sur les cellules musculaires lisses par exemple)

Lorsqu'elle est recaptée par son transporteur NET, elle peut être soit restockée dans les vésicules en vue d'un éventuel recyclage (ce stockage peut être inhibé par la réserpine qui inhibe le transport vésiculaire des monoamines en se liant aux transporteurs VMAT), soit dégradée par la MAO mitochondriale. Elle peut également être dégradée dans la fente synaptique par la COMT, tout comme la dopamine et la sérotonine.

On lui compte alors quatre métabolites, qu'on pourra doser dans le sang : HVA (acide homovanillique), VMA (acide vanillylmandélique), MHPE (3-méthoxy-4-hydroxyphényléthanol), MOPEG (3-méthoxy-4-hydroxyphényléthylène glycol)

La noradrénaline joue un rôle important dans l'attention et le sommeil.

Pour résumer, l'axe dopaminergique est fonction de l'acide aminé tyrosine qui est à l'origine de la synthèse de dopamine (le starter) et de la noradrénaline (l'accélérateur). La dopamine est la molécule de la pensée, de l'envie, de l'intérêt. La noradrénaline est la molécule de la pérennisation et de l'amplification de l'action parce que cela nous fait plaisir. C'est donc aussi la molécule du plaisir.

L'axe sérotoninergique est fonction de l'acide aminé tryptophane. Le tryptophane est à l'origine de la synthèse de la sérotonine (le frein, la prise de recul, l'endormissement). Une carence en sérotonine se traduira par un comportement plus compulsif.

## **B. Clinique et physiopathologie de la dépression**

### **1. Clinique**

Il existe deux méthodes officielles permettant de « classer » les différents types de dépression :

- Le CIM-10 : la dixième classification internationale des maladies, présentant un aspect réglementaire du codage des pathologies

- Le DSM-IV : le manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, très utilisé pour effectuer des études scientifiques.

Ces deux types de classification s'accordent à dire qu'il faut présenter un certain nombre de symptômes durant les quinze derniers jours avant de pouvoir poser le diagnostic de dépression. Elles les classent ensuite selon quatre degré de sévérité :

- **Dépression légère** : présente peu ou pas de symptômes supplémentaires par rapport au nombre nécessaire pour répondre au diagnostic, ces symptômes affectant l'activité professionnelle, les activités sociales courantes, et entraînant des relations mineures avec les autres.
- **Dépression sévère sans caractéristique psychotique** : présente des symptômes supplémentaires par rapport à ceux nécessaires pour répondre au diagnostic. De plus, ces symptômes perturbent nettement les activités professionnelles, sociales et relationnelles du patient.
- **Dépression sévère avec caractéristique psychotique** : Le patient présente des idées délirantes et/ou des hallucinations, plus ou moins en accord avec ses troubles de l'humeur.
- **Dépression modérée** : se place entre les extrêmes de la dépression légère et la dépression sévère.

Selon le DSM-IV, on peut se baser sur onze symptômes afin d'établir un diagnostic. Seulement six sont réellement spécifiques à la dépression :

- Humeur dépressive
- Perte de l'intérêt et du plaisir
- Trouble de l'appétit et/ou du poids
- Ralentissement psychomoteur
- Faible estime de soi, sentiment de culpabilité
- Idée de mort

Les cinq autres symptômes sont retrouvés chez un patient dépressif mais sont également des critères diagnostics pour la maladie appelée « trouble de l'anxiété généralisée » :

- Irritabilité
- Trouble du sommeil

- Excitabilité psychomotrice
- Fatigue / perte d'énergie
- Réduction des capacités de concentration.

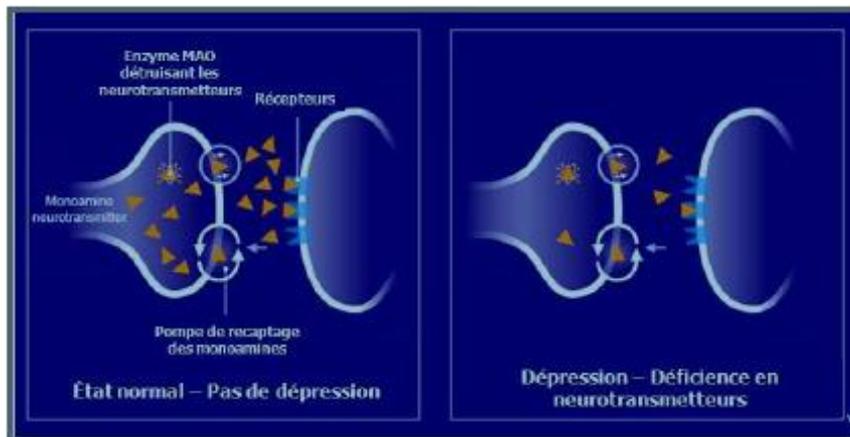
En effet, du fait d'un chevauchement important des symptômes et de la récurrente coexistence entre l'anxiété et la dépression chez les patients, l'OMS a récemment reconnu une nouvelle catégorie de dépression appelée « Anxiété-dépression ».(36)

On peut repérer une personne dépressive grâce aux signes somatiques classiques qu'elle exprime : asthénie non améliorée par le repos ou le sommeil, troubles du sommeil (cauchemars, agitation, insomnie ...), troubles de l'appétit (souvent une perte de poids assez rapide), baisse de la libido, troubles digestifs (crampes, diarrhées ...), algies diverses (musculaires, cervicales ...), troubles cardiovasculaires avec palpitations ou bouffées vasomotrices.

Enfin, on pourra remarquer que 10 % des personnes exposées à un évènement de vie stressant récent (perte d'un proche, perte d'un travail, divorce ...) développeront un épisode dépressif. Chez une personne dépressive, on retrouve trois fois plus de ces évènements de vie marquants dans les six mois précédents l'épisode dépressif que dans la population générale. Environ 60 % des dépressions sont précédées par ces chocs émotionnels et le risque de développer un épisode dépressif est multiplié par six suite à ces évènements.(37) Il serait donc intéressant d'agir dès les premiers symptômes, le plus tôt possible.

## **2. Pharmacologie**

Nous nous intéresserons à l'hypothèse monoaminergique de la dépression selon laquelle la maladie se caractérise par une déficience centrale de disponibilité en neurotransmetteur monoaminergique (noradrénaline, sérotonine) comme schématisé figure 34.



**Figure 34 : Hypothèse monoaminergique de la dépression d'après Stahl (30)**

Il existe d'autres hypothèses à l'origine de la dépression, celles-ci mettant en jeu des systèmes impliquant par exemple le GABA ou certains neuropeptides (en particulier la vasopressine et les opioïdes endogènes pour la théorie de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien répondant au stress).

Voici quelques arguments en faveur de la théorie monoaminergique de la dépression

- Les médicaments qui vident les stocks de monoamine comme la réserpine sont dépresseurs.
- La plupart des antidépresseurs augmentent la transmission monoaminergique à certains sites de la transmission synaptique
- La concentration des monoamines et de leurs métabolites dans le liquide céphalorachidien des sujets déprimés est diminuée (38)

Nous avons précédemment expliqué les différents rôles que pouvaient jouer la sérotonine, la noradrénaline et la dopamine. On peut ainsi aisément conclure qu'une altération de la transmission sérotoninergique au niveau central pourra provoquer des troubles de l'humeur, des compulsions, des obsessions, une anxiété, des troubles paniques, des troubles alimentaires ou encore des troubles du sommeil. De même, une altération de la transmission noradrénergique au niveau central entrainera également des troubles de l'humeur, mais aussi une difficulté à gérer ses émotions et une fatigue souvent accompagnée d'agitation(30). La dopamine quant à elle régule le centre du plaisir, le système de récompense et de motivation. Il est donc logique qu'un déficit de transmission dopaminergique au niveau central entraine une apathie.

## II. Traitements usuels allopathiques (39)

### A. ISRS

Les ISRS sont des Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine. De cette façon, la concentration synaptique en sérotonine est augmentée et permet donc une meilleure transmission sérotoninergique.

De plus, il a été prouvé que cette augmentation de sérotonine au niveau synaptique provoquerait une stimulation des autorécepteurs au niveau somato-dendritiques, ce qui diminuerait dans un premier temps l'activité neuronale et donc la libération de la sérotonine dans la fente. A cette étape, le patient subit une levée des inhibitions qui peut le mener jusqu'à l'acte suicidaire. Il est donc très important de suivre le patient, d'instaurer le traitement à doses progressives et de le compléter en anxiolytiques durant les quatre à six premières semaines de traitement. Cette précaution est à prendre avec tous les anti-dépresseurs.

Au-delà de cette période, les autorécepteurs commencent à être hyperstimulés et par conséquent, désensibilisés. Il y a donc une recrudescence de la libération en sérotonine.

Les principales molécules sont :

- Fluoxétine (PROZAC®)
- Fluvoxamine (FLOXYFRAL®)
- Paroxétine (DEROXAT®, DIVARIUS®)
- Sertraline (ZOLOFT®)
- Citalopram (SEROPRAM®)
- Escitalopram (SEROPLEX®)

Les ISRS peuvent présenter des effets indésirables tels qu'une asthénie, des nausées, des diarrhées, des troubles de l'éjaculation, des troubles du sommeil (insomnie ou au contraire somnolence), une prise de poids ... Ces effets indésirables sont communs à toutes les classes d'antidépresseurs.

Il est impératif de ne pas associer les ISRS entre eux, ni à des triptans, des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), des inhibiteurs enzymatiques ou encore des neuroleptiques afin d'éviter un syndrome sérotoninergique potentiellement mortel (hypersudation, tachycardie, agitation, hyperréflexie, hallucinations, nausées, diarrhées, myoclonies ...).

Il est également nécessaire d'établir un bilan cardiologique avant toute instauration de traitement par SEROPLEX<sup>®</sup> qui est fortement torsadogène. La fonction rénale doit être vérifiée avant instauration de traitement par SEROPRAM<sup>®</sup> ou SEROPLEX<sup>®</sup> qui sont contre-indiqués chez l'insuffisant rénal sévère.

## **B. ISRSNa**

Il s'agit d'Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de Sérotonine et de Noradrénaline. La concentration de ces deux neurotransmetteurs dans la fente synaptique s'en trouve augmentée. On potentialise alors les transmissions noradrénergique et sérotoninergique.

Parmi les prescriptions, on retrouve :

- Milnacipran (IXEL<sup>®</sup>)
- Duloxétine (CYMBALTA<sup>®</sup>)
- Venlafaxine (EFFEXOR<sup>®</sup>)

Les effets indésirables sont semblables aux ISRS, mais on peut y rajouter une dysurie, une élévation des transaminases et la possibilité d'une crise hypertensive.

IXEL<sup>®</sup> et CYMBALTA<sup>®</sup> sont formellement contre-indiqués durant la grossesse et l'allaitement, en cas d'insuffisance rénale ou hépatique sévère. IXEL<sup>®</sup> ne doit en aucun cas être instauré s'il y a un risque d'obstacle sur les voies urinaires. CYMBALTA<sup>®</sup> doit à tout prix être évité si le patient souffre d'hypertension artérielle non contrôlée.

EFFEXOR<sup>®</sup> peut être prescrit à la femme enceinte. Cependant, il peut être responsable d'un effet « amphetamine-like » à forte dose.

## **C. IMAO non sélectifs**

Il s'agit d'Inhibiteur de la MonoAmine Oxydase, qu'elle soit de type B (métabolisant la dopamine) ou de type A (métabolisant la sérotonine et la noradrénaline). Son efficacité est comparable aux imipraminiques sans les effets anticholinergiques.

On retiendra l'iproniazide (MARSILID<sup>®</sup>), dont les principaux effets indésirables notables sont des hypotensions orthostatiques voire syncopes ou a contrario des poussées hypertensives. Dans

de rares cas, MARSILID® est responsable d'hépatites cytolitiques parfois sévères d'origine immuno-allergiques.

MARSILID® est donc formellement contre-indiqué en cas d'hypertension artérielle, de phléochromocytome, d'atteintes hépatiques ou d'antécédents hépatiques liés à un traitement par IMAO, de porphyrie, d'alcoolisme chronique, d'insuffisance cardiaque décompensée, de grossesse et d'allaitement.

On ne l'associera pas à l'alcool, aux autres antidépresseurs sans respecter un délai de 15 jours, aux morphiniques, aux anesthésiques, aux triptans.

Enfin, on évite l'association des IMAO (sélectifs ou non) avec les aliments riches en tyramine tels que le chocolat, le fromage ou encore la bière, sous peine de ce que l'on appelle communément « l'effet fromage ». En effet l'apport de tyramine (qui est également un métabolite de la tyrosine, tout comme la L-Dopa) par certains aliments tel que le fromage expose aux effets sympathomimétiques de la tyramine si sa dégradation physiologique par la MAO A est inhibée (crises hypertensives). Ces complications ont réduit l'utilisation des IMAO A ou non sélectifs irréversibles.

#### **D. IMAO A**

Il s'agit d'Inhibiteurs sélectifs de la MonoAmine Oxydase A, métabolisant la sérotonine et la noradrénaline, qui est plutôt bien toléré et qui est beaucoup plus maniable que les IMAO non sélectifs. Les IMAO-A ont un effet psychotonique, sans effet sédatif ni anxyolytique, mais ils sont d'efficacité comparable aux imipraminiques.

La principale molécule utilisée est le moclobémide (MOCLAMINE®) dont le principal effet indésirable est un risque d'hypertension artérielle parfois très élevée (très rare) et régressant à l'arrêt du traitement, ou d'une hypotension orthostatique avec tachycardie surtout en cas d'association aux neuroleptiques et aux anti-hypertenseurs.

MOCLAMINE® est contre-indiqué chez la femme enceinte ou allaitante, ainsi que dans les cas de porphyrie. Il ne faut bien sûr pas l'associer à d'autres antidépresseurs, ni triptans, ni sympathomimétiques.

## **E. Imipraminiques**

Les imipraminiques, ou antidépresseurs tricycliques, sont des psychotropes thymo-analéptiques, c'est-à-dire qu'ils stimulent l'humeur (activité liée au 5HT) et qu'ils sont susceptibles de corriger la tristesse pathologique caractérisant la dépression (activité psychomotrice liée à la noradrénaline). Dans un premier temps, ils bloquent la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, ainsi que la recapture de la dopamine. Au long terme, ils désensibilisent les récepteurs. Ils ont également un effet sur les récepteurs histaminergiques et muscariniques.

Les imipraminiques restent la référence dans la prise en charge des dépressions sévères. On retrouve parmi les prescriptions :

- Clomipramine(ANAFRANIL®)
  - Imipramine (TOFRANIL®)
- Plutôt psychostimulants, à prendre en règle générale en une prise le matin.
- Amitriptyline (LAROXYL®) : se distingue des deux autres molécules par ses propriétés sédatives et anxiolytiques.

Selon les molécules l'effet antidépresseur est dominé soit par l'effet sédatif, soit par un effet psychotonique. Le choix se faisant en fonction de la symptomatologie du patient.

Les effets indésirables les plus notables sont :

- Atropiniques, du fait de leur action sur les récepteurs muscariniques : bouche sèche, constipation, mydriase, dysurie ...
- Effets centraux :
  - Produits psychotoniques : insomnie, anxiété
  - Produits sédatifs : somnolence diurne, asthénie et inhibition
  - Tous les produits : confusion mentale en particulier chez les personnes âgées, crises convulsives (exceptionnelles chez le sujet normal)
- Effets cardiovasculaire : hypotension orthostatique et troubles du rythme, potentiellement létal en cas de surdosage.

- Effets endocriniens (pouvant nuire à la bonne observance du traitement) : éjaculation rétrograde, baisse de la libido, prise de poids, chute de cheveux.
- Exceptionnellement, des troubles hématologiques (agranulocytose, thrombopénie) ou des rashes cutanés peuvent survenir.

En cas de surdosage aigu, il y a aggravation des effets atropiniques, état stuporeux pouvant aller jusqu'au coma avec mydriase, dépression respiratoire, toxicité cardiovasculaire ... Il est recommandé de traiter symptomatiquement et de surveiller les fonctions vitales au moins sur cinq jours.

Les tricycliques sont strictement contre-indiqués :

- avec les IMAO non sélectifs,
- avec les glaucomes par fermeture de l'angle
- si infarctus du myocarde récent
- si obstacle uréthro-prostatique avec risque de rétention urinaire.

En conclusion, nous retiendrons que les antidépresseurs nécessitent une grande surveillance à la mise en place. Leur non-observance est bien souvent liée à des effets indésirables généralement lourds, difficiles à gérer pour le patient.

### **III. Rappels sur les mécanismes de stress à l'origine de certaines dépressions (27,40)**

Faisons ici un rappel sur la physiopathologie du stress, ce qui nous permettra de comprendre plus tard le mécanisme d'action de la Rhodiola.

Selon Hans Selye, médecin hongrois et pionnier des études sur le stress, il est possible de décortiquer la réaction de stress en trois phases :

1. La phase d'alarme (figure 35)

Ce sont nos cinq sens qui vont nous permettre de détecter un danger et de tirer la sonnette d'alarme afin de nous permettre de réagir. Lorsque l'information atteint le cortex cérébral, il y a stimulation du système sympathique qui va entraîner la libération de noradrénaline, mais aussi stimulation des médullo-surrénales entraînant la libération d'adrénaline. Ces catécholamines vont puiser dans les réserves de glycogène et vont le déstocker et le dégrader afin de produire de l'énergie à l'organisme. En parallèle, elles permettent l'élimination de lactates, ce qui apporte un gain d'énergie également. Grâce à ces ressources énergétiques, le rythme cardiaque s'accélère, le rythme respiratoire également, nos pupilles se dilatent. Nous sommes alors dans une position de défense. Deux choix s'imposent alors à la conscience : Combattre ou fuir, plus communément appelé phénomène de « fight or flight ».

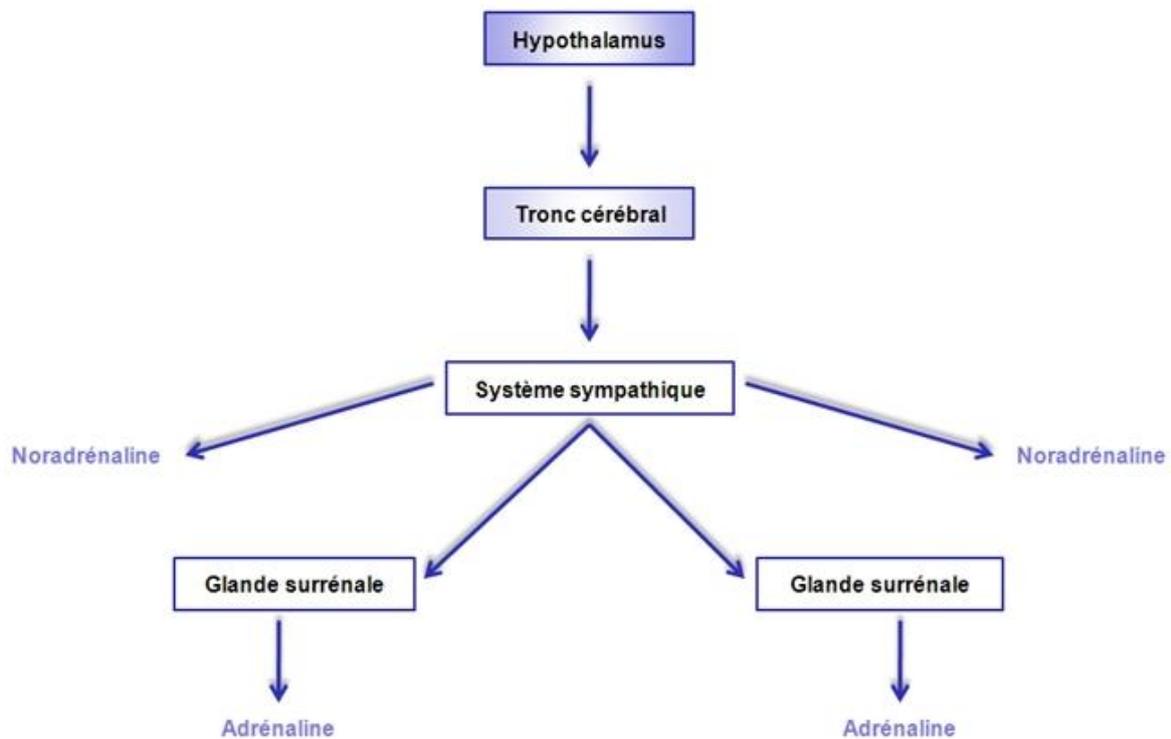


Figure 35 : La phase d'alarme du stress (40)

## 2. La phase de résistance (Figure 36)

Si le mécanisme de stress perdure, il faut alors que l'organisme compense les pertes d'énergie, mais aussi s'adapte. Pour cela, l'hypothalamus, recevant un message de déséquilibre, sécrète du CRF (cortical releasing factor). Ceci a pour conséquences :

- De stimuler l'hypophyse, sécrétant ainsi de l'ACTH : l'adrénocorticotropine. L'ACTH joue sur l'équilibre ionique de potassium et de sodium, ce qui permet un bon équilibre cellulaires des différentes procédures de défense de l'organisme.
- De sécréter des  $\beta$ -endorphines : la douleur est atténuée si le stress intervient lors d'une compétition sportive, d'un accident, d'un combat ...
- De stimuler les cortico-surrénales qui libèrent :
  - o Des glucocorticoïdes (le cortisol) qui mobilise toutes les sources d'énergie afin de reconstituer les stocks en libérant du glucose et des acides aminés dans le sang. Le cortisol brûle donc la tyrosine pour apporter de l'énergie à l'organisme. Concernant la voie du tryptophane, le cortisol accélère son catabolisme hépatique par la voie de la kinurénine en acide nicotinique et en acide xanthurénique. L'activité de cette voie kinurénine diminue la quantité de tryptophane disponible pour la biosynthèse de la sérotonine.(41)
  - o Des minéralocorticoïdes (l'aldostérol) qui a sensiblement le même rôle que l'ACTH.

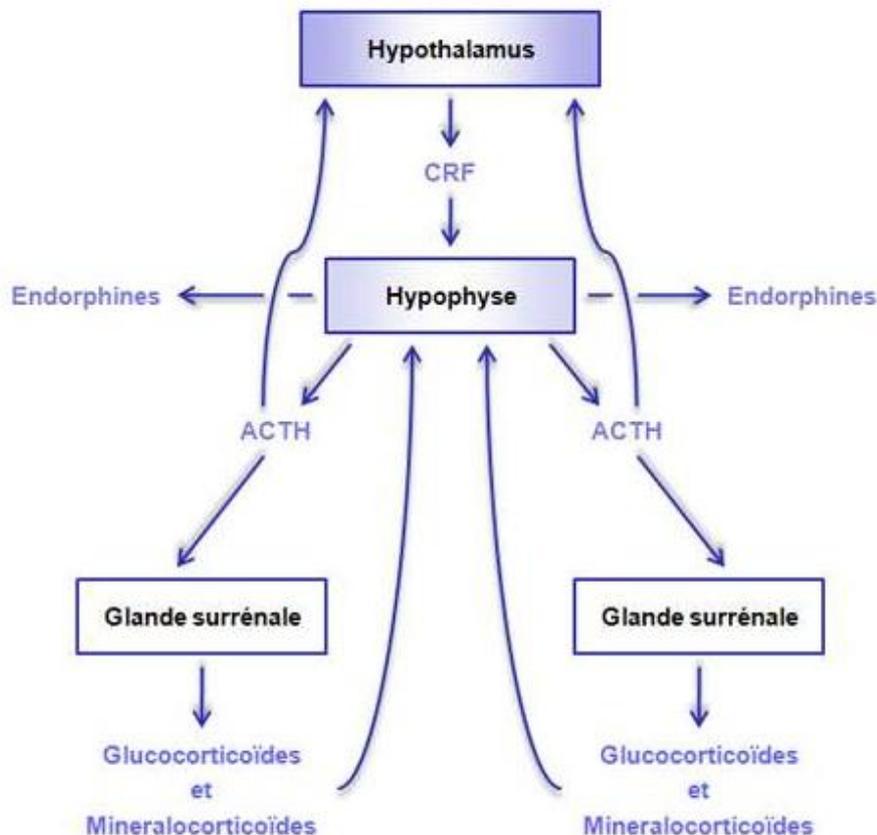


Figure 36 : Mécanisme physiologique lors de la phase de résistance du stress (40)

Si le stress ne se présente comme étant qu'un évènement passager, l'ACTH exerce un rétrocontrôle négatif sur l'hypothalamus. Il en est de même pour le cortisol et l'aldostérone sur l'hypophyse. A la phase de catabolisme succède donc une phase de réparation et de reconstruction des cellules endommagées.

Si le stress intervient dans un environnement de travail et non pas lors d'un évènement nécessitant une dépense physique, les substances libérées (comme les sucres) ne sont pas consommées, ce qui peut poser un éventuel problème de « toxicité » au long terme. Ce qui nous amène donc à la troisième phase du stress.

### 3. La phase d'épuisement

Dans notre civilisation moderne nous sommes sans cesse « bombardés » de stimuli stressants, qu'ils soient physiques, intellectuels ou émotionnels. Ceci nous maintient dans un état de stress plus ou moins permanent. L'organisme se trouve alors en état de déséquilibre, ce qui le rend très vulnérable : il ne résiste plus. Il est connu que la production prolongée de cortisol ou d'ACTH est néfaste, que nos réserves énergétiques ne sont pas inépuisables et que le stress affecte nos défenses immunitaires.

Lorsque la phase d'épuisement est atteinte, nous ne sommes plus en mesure de répondre correctement aux différents stimuli de notre environnement, ce qui peut conduire certaines personnes plus sensibles à la dépression.

**Quatrième partie :**

**Implication de la**

**phytothérapie dans le**

**traitement de la dépression**

**légère et modérée**

# **I. *Griffonia simplicifolia* et *Mucuna pruriens* : Place et intérêt des précurseurs de neurotransmetteurs**

## **A. Pourquoi des précurseurs de neurotransmetteurs ? (42)**

L'idée d'utiliser des neurotransmetteurs dans le traitement de la dépression a émergé de la théorie selon laquelle la dépression serait le résultat d'une quantité inadéquate ou de l'activité insuffisante d'un ou de plusieurs neurotransmetteurs.

Durant les années 1970, les chercheurs ont mis en évidence que l'apport par l'alimentation de précurseurs de certains neurotransmetteurs pouvait augmenter leur concentration au niveau du cerveau. De ce constat est né l'intérêt pour les précurseurs de noradrénaline et de sérotonine dans le traitement des dépressions. Leurs effets sur des patients déprimés ont été étudiés jusqu'à la fin des années 1980.

En allant plus loin, nous pouvons dire que la mise à disposition des précurseurs nécessaires détermine la quantité de neurotransmetteurs à synthétiser. Par exemple, la production de sérotonine au niveau du cerveau humain peut être doublée par une prise orale de L-tryptophane.(42)

S'il a été mis en évidence que l'administration de précurseurs entraîne une augmentation de la synthèse des neurotransmetteurs, il était pourtant moins sûr que cela entraîne une augmentation de leur libération dans la synapse. Une étude a donc démontré que l'administration de 5-HTP a bien été associée à une augmentation significative d'acide 5-hydroxyindolacétique dans le fluide cébrospinal, produit de dégradation de la sérotonine qui est directement sécrété dans les urines. Cette expérience suggère que l'apport de 5-hydroxytryptophane mène bien à un relargage de sérotonine (43).

La question qui demeure à ce jour sans réponse est la suivante : Comment cette augmentation de relargage de neurotransmetteurs dans la synapse peut-elle stimuler leur activité, et donc intensifier la force du signal ? En effet, cette intensité ne dépend pas seulement de la quantité de neurotransmetteurs, mais aussi du temps qu'ils vont passer dans la synapse, et des différents facteurs qui agissent sur les récepteurs post-synaptiques. Rappelons que le système des neurotransmetteurs est régulé par des mécanismes de rétrocontrôle qui aident à maintenir l'équilibre au niveau de leur activité. Le délai précédant l'apparition des effets bénéfiques d'un

antidépresseur suggère un développement tardif de certains mécanismes d'action qui seraient directement en rapport avec l'efficacité clinique des médicaments (comme l'inhibition de la recapture des neurotransmetteurs). L'imipramine, un tricyclique, peut bloquer la recapture des neurotransmetteurs en quelques heures, mais il faut des semaines au patient avant de se sentir mieux. Ce délai remet en cause l'hypothèse selon laquelle la première cause de dépression serait reliée à un taux réduit de neurotransmetteurs dans la synapse.

Ces dernières années, beaucoup de recherches ont étudié un changement adaptatif au long terme produit par les médicaments antidépresseurs sur les systèmes sérotoninergique et noradrénergique. De plus, même si les médicaments sont connus pour agir sur ces deux systèmes, d'autres facteurs apparaissent comme impliqués dans leur mécanisme d'action, comme la dopamine, les neuropeptides, les neurohormones, les messagers secondaires intracellulaires, et la modulation des gènes d'expression.

De récentes recherches sur les antidépresseurs ont indiqué qu'ils avaient une action plus complexe et de plus longue portée s'ils étaient utilisés seuls plutôt qu'associés aux précurseurs de neurotransmetteurs. Enfin, si la recherche concernant des antidépresseurs de synthèse d'action plus rapide et avec moins d'effets secondaires porte ses fruits, l'utilisation des précurseurs de neurotransmetteur se révélerait beaucoup moins pertinente.

### **B. Intérêt de *Griffonia simplicifolia*, précurseur de la sérotonine**

Il est primordial de savoir que le 5-HTP passe très facilement la barrière hémato-encéphalique et que, contrairement au L-tryptophane, il ne nécessite pas de transporteur pour accéder au système nerveux central.

Depuis le début des années 1970, quinze études ont évalué les effets cliniques du 5-HTP sur la dépression, ce qui représente au total 511 patients. Sur ces 511 patients, 285 (soit 56 %) ont montré une amélioration significative en prenant du 5-HTP.

Citons rapidement les différentes études sur le sujet en nous appuyant sur la figure 37.

Sano	107	Endogenous depression	Open trial	50-300	7-35	74/107 markedly improved
Fujiwara	20	Endogenous depression	Open trial	50-200	7-28	10/20 markedly improved

Malussek	23	Unipolar depression (13) Bipolar depression (1) Involutional depression (8) Schizoaffective depression (1)	Open trial	100 - 300	4-20	7/23 markedly improved
Takahashi	24	Unipolar depression (20) Involutional depression (2) Neurotic depression (1) Psychotic depression (1)	Open trial	300	14	7/20 in the unipolar group markedly improved
Nakajima	59	Mixed group : 8 different types of depression	Open trial	150-300	21 +	13/59 markedly improved 27/59 moderately improved
Van Hiele	99	Endogenous depression (44) Depression with endogenous features (24) Personal depression (31)	Open trial	50-600 <sup>a</sup>	14 +	37/68 in the endogenous group 6/31 in the personal group markedly improved
Kaneko	18	Endogenous depression	Open trial	150-300	10-28	10/18 markedly improved
Van Praag	5	Endogenous depression (bipolar and unipolar)	Double-blind 5-HTP vs placebo	200-3000	21	3/5 markedly improved
Brodie	7	Psychotic depression (6) Schizoaffective psychosis (1)	Double-blind 5-HTP vs placebo	250-3250	1-15	1/7 moderately improved
Barlet	25	Melancholia (4) Involutional depression (7) Reactive depression (8) Neurotic depression (6)	Double-blind 5-HTP vs placebo	200-800	10-240	19/25 improved
Lopez	14	Endogenous depression	Double-blind 5-HTP vs nialamide	50-300	15-20	12/15 markedly improved
Van Praag	20	Endogenous depression (unipolar and bipolar)	Double-blind 5-HTP vs clomipramine vs placebo	200 <sup>a</sup>	21	11/20 markedly improved 5-HTP and clomipramine equally effective
Van Praag	15	Endogenous depression (unipolar and bipolar)	Double-blind 5-HTP vs tryptophan vs placebo	200 <sup>a</sup>	28	8/15 markedly improved 5-HTP more effective than tryptophan or placebo
Mendlewicz	39	Bipolar (24) Unipolar (15)	Double-blind 5-HTP vs 5-HTT + deprenyl vs placebo	300 <sup>a</sup>	32	13/21 responded to 5-HTP alone
Poldinger	36	Endogenous depression (10) Reactive depression (16) Situational depression (9) Involutional depression (1)	Double-blind 5-HTP vs fluvoxamine	300	42	27/36 improved
Total	511					285/511 improved
Total - Double blind studies only	161					94/161 improved

Adapted from Van Praag and Lemus  
<sup>a</sup> 5-HTP was given in combination with a peripheral decarboxylase inhibitor

Figure 37 : Etudes cliniques sur l'utilisation du 5-HTP dans le traitement de la dépression (44)

Un groupe de recherches Européen dans les années 1970-1980 a mené plusieurs études.

- La première a démontré une diminution des symptômes dépressifs chez 60% des patients ayant reçu du 5-HTP (200 à 3000 mg/j), alors qu'un groupe n'ayant reçu que le placebo n'a montré aucune amélioration. (45)
- Une étude en double aveugle avec quatre groupes de 10 patients a prouvé que le 5-HTP administré à 200mg/j était plus efficace que le placebo et au moins aussi efficace que la clomipramine (tricyclique). (46)
- Dans sept études ouvertes, pour un total de 350 patients, 55% des patients ont été considérés comme répondant au traitement par 5-HTP. Malgré tout, il a prouvé son efficacité dans cinq études, et son inefficacité dans deux. (47)
- Dans sept études contrôlées avec un total de 78 patients, une réponse positive a été notée pour 60% des patients. Le 5-HTP a été prouvé efficace dans cinq de ces études. Les scientifiques ont conclu que la valeur thérapeutique du 5-HTP a été prouvée dans d'importantes indications.(47)

Plusieurs études ont également été menées au Japon dans les années 1970.

- Dans un grand essai clinique, on a donné à cent patients 50 à 300 mg de 5-HTP par jour. Des améliorations significatives ont été observées dans 69% des cas et aucun effet secondaire n'a été rapporté.(48) Le temps de réponse chez la majorité des patients est estimé à moins de deux semaines, ce qui est intéressant quand on sait que la plupart des antidépresseurs mettent trois semaines à un mois avant de démontrer un effet bénéfique. Après deux semaines de traitement, une amélioration marquée des symptômes dépressifs a été observée chez 7 patients, soit 29%.(49)
- Dans une autre étude japonaise, du 5-HTP a été administré à 59 patients (50 à 100 mg/j en deux à trois prises), ces patients atteints de différents types de dépression : unipolaires, bipolaires ... la plupart étant classés en dépression modérée à sévère. Une nette amélioration a été remarquée chez 13 patients (22%) et une amélioration mesurée a été notée chez 27 patients (46 %). Encore une fois, tous les patients répondant au traitement l'ont été dans les deux semaines. (50)

Une étude allemande en double aveugle de 1977 a comparé la prise de 5-HTP en association au benzeraside (rappelons que sans inhibiteur de la décarboxylase périphérique, pratiquement tout le 5-HTP est dégradé avant d'arriver au cerveau) avec la prise d'imipramine sur 30 patients. Il a été montré que les deux traitements étaient d'égale efficacité. (51)

Une autre étude allemande de 1988 de 25 patients a prouvé que l'efficacité thérapeutique du 5-HTP était égale aux antidépresseurs traditionnels. Les meilleurs résultats ont été obtenus parmi les patients qui présentaient un syndrome dépressif anxieux et les patients avec une dépression endogène aigue. (52)

En 1991, une étude suisse a comparé du 5-HTP a des doses de 100mg/jour en trois prises avec de la fluvoxamine (ISRS) à 50mg/j en trois prises également. Dans une étude multicentrique conduite en double aveugle, 36 patients ont été suivis pendant six semaines, en utilisant quatre outils de diagnostic différents. Les deux groupes de traitement ont montré une significative et presque égale réduction des symptômes dépressifs à partir de la deuxième semaine et ce jusqu'à la sixième semaine. A la sixième semaine, les deux groupes avaient un nombre égal de patients présentant 50% d'amélioration selon l'échelle de dépression de Hamilton (questionnaire à choix multiples que les cliniciens américains peuvent utiliser pour mesurer la sévérité de la dépression majeure d'un patient en se basant sur la sévérité des symptômes). (53)

Dans l'étude citée ci-dessus, il apparait que la plupart voire tous les sujets ont été diagnostiqués comme souffrant d'une dépression majeure. Une étude en double aveugle a comparé le L-tryptophane avec l'amitryptiline (tricyclique) pendant trois mois sur 115 patients souffrant d'une dépression légère à modérée. Basée sur l'échelle de dépression de Hamilton, nous avons obtenu les résultats suivants : une dose de 3g/j de L-tryptophane était plus efficace qu'un placebo et au moins aussi efficace que l'amitryptiline, avec beaucoup moins d'effets secondaires. (54)

Tandis que la plupart des études décrites ci-dessus indiquent les effets bénéfiques des précurseurs de la sérotonine, elles sont controversées par certains auteurs. Dans une publication de 1978, les auteurs ont conclu que les études réexaminées ne fournissent pas de preuve adéquate concernant l'effet antidépresseur du 5-HTP. Ils ont également estimé que les effets antidépresseurs du L-tryptophane sans un médicament antidépresseur concomitant n'apparaissaient pas comme étant assez bien documenté. Les auteurs d'un article de 1983 n'ont pas paru convaincus de l'efficacité antidépressive du L-tryptophane dans les dépressions endogènes sévères, mais ils ont noté qu'il pouvait être efficace dans les états modérément cyclothymiques. Ils ont également noté qu'un sous-groupe de patients dépressifs déficitaires en sérotonine pourrait plutôt bien répondre au 5-HTP (55). Une autre publication, se positionnant un peu plus positivement, mais toujours avec prudence, cite : « Les résultats suggèrent que le 5-HTP possède bien des propriétés antidépressives, mais d'autres tests seraient indiqués ». (56)

Toutes ces études ont été réalisées à partir de 5-HTP synthétique. Il serait intéressant de mener des études sur l'utilisation de Griffonia afin de justifier son efficacité lors du conseil pharmaceutique.

De plus, il serait intéressant de se pencher sur le problème de la décarboxylation périphérique du 5-HTP avant son arrivée au niveau cérébral afin de potentialiser son efficacité.

### **C. Intérêt de *Mucuna pruriens*, précurseur de la dopamine**

De nombreuses études ont démontré une diminution des concentrations d'acide homovanillique (HVA) dans le LCR des patients déprimés, particulièrement chez ceux présentant un retard psychomoteur marqué, mais pas chez les patients agités. Selon une étude de 1995, des chercheurs ont prouvé que plus les concentrations en HVA dans le LCR étaient faibles, plus la dépression était sévère et plus les risques de suicide étaient élevés. (57) On ignore cependant si cette anomalie est primaire ou secondaire au ralentissement psychomoteur.

Un traitement par L-Dopa a cependant été étudié sur ces patients, mais avec des résultats très variables. Chez les patients présentant un retard psychomoteur important ou une concentration en HVA basse dans le LCR, il semblerait que l'effet purement antidépresseur soit modéré. (58)

Comme expliqué précédemment, la dépression et la maladie de Parkinson sont souvent étroitement liées (45 % des patients parkinsoniens présenteraient une symptomatologie dépressive), indépendamment de l'importance des symptômes somatiques et du niveau du handicap. Ainsi, beaucoup d'études concernant le traitement de la dépression par L-Dopa ont été menées chez des patients parkinsoniens. La dépression dans la maladie de Parkinson ne semble pas corrélée aux taux de HVA dans le LCR.

En nous intéressant à ces deux pathologies, nous pouvons remarquer que les symptômes de la dépression et de la maladie de Parkinson se chevauchent souvent, et les symptômes dépressifs sont bien souvent imputés à tort à la dégradation motrice liée à Parkinson. Ces symptômes sont entre autres retard psychomoteur, troubles de l'attention, inversion du cycle circadien, perte de poids, fatigue ou diminution des expressions faciales (communément appelé dans le jargon médical « masque facial »). La dépression est présentée comme le premier symptôme observé et décrit par les patients, bien avant les symptômes moteurs significatifs de la maladie de Parkinson, et pourrait même être considéré par certains comme un facteur de risque de la maladie neurodégénérative : les prémices d'une perte neuronale dopaminergique. (59)

La prévalence de la dépression chez les patients atteints de maladie de Parkinson est de 1 malade sur 2 tandis qu'elle n'est que de 1/50 dans la population générale, dans d'autres affections neurodégénératives (comme la sclérose en plaques, Alzheimer) ou encore dans la polyarthrite rhumatoïde.

Nous nous sommes donc plus particulièrement intéressés au traitement par L-Dopa chez les patients Parkinsoniens atteints de dépression.

Selon une étude de 1969, la L-Dopa a été responsable d'une profonde amélioration de l'humeur chez les patients parkinsoniens. Cependant il a fallu encore de nombreuses études afin de confirmer les effets du traitement de la dépression par L-Dopa. En 2006, une publication a montré de légères améliorations de l'humeur chez des patients traités par L-Dopa. En effet, un traitement aigu par L-Dopa a induit une réduction du score sur l'échelle de Beck (BDI) et une diminution de l'apathie chez un petit groupe de patients parkinsoniens. (59)

Cependant, d'autres études n'ont pas confirmé les effets antidépresseurs de la L-Dopa. En 1973, Marsh et Markham ont déduit de leurs recherches que 27 patients parkinsoniens ne présentaient pas d'amélioration de leur état dépressif même après quinze mois de traitement par L-Dopa. De la même façon, on a conclu en 2009 que trois mois de traitement par L-Dopa n'ont pas significativement amélioré l'humeur de patients parkinsoniens. Enfin, en 2000, Choi et ses collègues ont traité 34 patients avec de la L-Dopa pendant 6 à 28 mois. Ils ont noté que 11 patients souffraient de dépression avant l'administration du traitement tandis que 14 patients ont développé une dépression tout en suivant le traitement. (59)

On peut se demander si les patients ne répondant pas au traitement par L-Dopa répondaient aux critères énoncés plus haut, à savoir une teneur en HVA faible au niveau du LCR ou un retard psychomoteur important.

Des recherches allemandes ont été menées particulièrement sur *Mucuna pruriens*. (60) Selon ces recherches, une dose orale de *Mucuna pruriens* donnée à un rat en bonne santé durant 52 semaines (longue période d'étude) mène à une réponse significative (augmentation) du contenu dopaminergique dans le cortex, mais les autres systèmes de neurotransmetteurs dans le striatum ou l'hippocampe ou encore dans la substantia nigra ne sont pas influencés. Pendant ces 52 semaines, la concentration en L-Dopa n'a varié dans aucune région du cerveau, et aucun temps de latence n'a été constaté entre l'administration et la réponse au traitement.

Dans une étude sur 23 patients parkinsoniens ayant duré en moyenne 20 semaines, des doses d'extrait de *Mucuna pruriens* atteignant 15g 4x/jour ont été administrées, ce qui correspondrait à des doses journalières d'environ 3g de L-Dopa. La morbidité a été diminuée et une réelle amélioration concernant tous les symptômes a été constatée. Il a également remarqué qu'il y avait beaucoup moins d'effets indésirables qu'avec la lévodopa de synthèse.

Une étude clinique sur 60 patients pendant 12 semaines a contribué à prouver l'efficacité et la sécurité d'utilisation des extraits de *Mucuna pruriens*. Une amélioration des symptômes a été décrite, mesurée grâce à l'échelle de Hoehn et Yahr (échelle diagnostique utilisée pour noter l'évolution de la maladie de Parkinson) et le score UPDRS (idem pour évaluer les symptômes moteurs) : l'humeur est meilleure, le patient retrouve goût aux activités de la vie de tous les jours, ses capacités motrices s'améliorent. Seuls quelques effets indésirables ont été rapportés, surtout d'origine intestinale tels que les nausées, les vomissements, mais aussi une perte de sommeil.

Dans une étude randomisée en double aveugle, les chercheurs ont cherché à prouver l'efficacité de l'extrait de plante en l'administrant à 8 patients parkinsoniens. Les patients ont reçu une dose unique de 200 mg de levodopa associée à 50 mg de carbidopa (inhibiteur de la dopa-décarboxylase), soit 15 à 30g d'extraits de *Mucuna pruriens*, ce qui correspondrait à une dose d'environ 100 à 200 mg de L-Dopa disponibles au niveau du cerveau. Il semblerait que l'extrait de plante déclencherait une réponse beaucoup plus rapide que la lévodopa : environ 35 minutes contre 69. La concentration maximale de L-Dopa dans le plasma et sa biodisponibilité sont beaucoup plus élevées pour l'extrait de plante. La demi-vie d'élimination de la L-Dopa est d'environ 91 minutes alors qu'elle est de 94 pour l'extrait. La L-Dopa issue de l'extrait agit donc plus rapidement, plus longtemps, et a une biodisponibilité bien meilleure que la lévodopa de synthèse.

Il est intéressant de noter que la durée moyenne des phases sans fluctuations motrices (dites phases « on ») de la maladie de Parkinson est supérieure de 22 % chez les patients ayant reçu l'extrait de *Mucuna pruriens* comparativement aux patients traités par levodopa (204 min vs 167).

Dans un essai clinique de phase I, un extrait de *Mucuna pruriens* correspondant à environ 1g de levodopa a été testé en dose orale individuelle sur 5 personnes. En comparaison avec de la levodopa synthétique, il est frappant de ne constater aucun pic plasmatique en L-Dopa, ce qui

expliquerait éventuellement les effets secondaires moindres des préparations à base de *Mucuna pruriens*.

En conclusion, nous retiendrons que l'effet antidépresseur de *Mucuna pruriens* est généralement modéré et observé surtout chez les patients avec un ralentissement psychomoteur et dont les concentrations d'HVA sont diminuées dans le LCR. Chez les patients parkinsoniens, le traitement par L-Dopa améliore en partie le syndrome dépressif. L'intérêt se porte surtout sur le fait que le traitement par extrait de *Mucuna pruriens* présente peu d'effets indésirables en comparaison avec les traitements synthétiques.

## **II. Intérêt de *Rhodiola rosea*, plante adaptogène**

### **A. Définition : Adaptogène (13)**

*Stricto sensu*, « adaptogène » signifie « qui génère l'adaptation ».

En 1947, le russe Nicolai Lazarev crée ce terme suite à l'observation d'effets inattendus du Dibenzol, dilatateur artériel largement répandu en France, et qui « augmentait l'état de résistance non spécifique de l'organisme ». Staline avait en effet donné au chercheur pour mission de trouver les moyens d'augmenter la résistance physique et les capacités intellectuelles du peuple russe. Lazarev s'intéressant aux plantes, il élargit ce concept au Ginseng.

Il s'aperçoit que les plantes adaptogènes sont capables d'augmenter la capacité du corps à s'adapter au stress qu'elle qu'en soit l'origine. Elles peuvent par exemple augmenter ou diminuer la température corporelle ou la tension artérielle, faire gagner ou perdre du poids, stimuler ou calmer le système nerveux, hormonal et donc immunitaire.

Par ces propriétés, les plantes adaptogènes se distinguent des plantes stimulantes excitantes dites « cafeine-like » comme le café, le thé ou le guarana (Figure 38). On les sépare également des plantes immunostimulantes comme le cassis ou l'échinacée. On ne les confondra pas non

plus avec les plantes calmant le système nerveux en cas de stress comme la valériane ou l'aubépine.

<b>CE QUI DIFFÉRENCIE UN ADAPTOGÈNE D'UN EXCITANT</b>		
	Excitant "Stimulant"	Adaptogène "Fortifiant"
Ce produit favorise-t-il une bonne récupération après un effort épuisant ?	Faiblement	Fortement
Ce produit entraîne-t-il une perte d'énergie ?	Oui	Non
Ma performance sous stress est-elle réduite ou améliorée ?	Réduite	Améliorée
Mon taux de survie sous stress est-il diminué ou augmenté ?	Diminué	Augmenté
Quel est l'impact sur mon attention quotidienne ?	Affaiblie	Optimisée
Ce produit est-il source d'insomnies ?	Oui	Non
Ce produit entraîne-t-il des effets secondaires ?	Oui	Non
Ce produit participe-t-il à la synthèse harmonieuse de l'ADN ou de l'ARN et des protéines* ?	Non	Oui

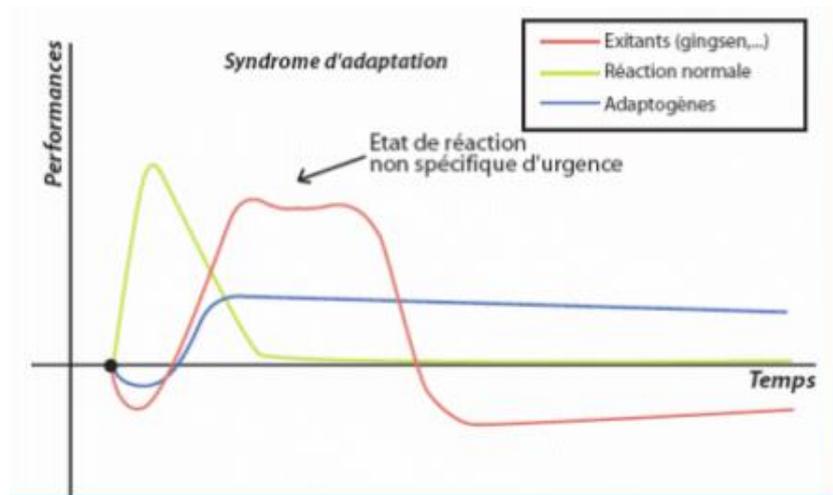
**Figure 38 : Différence entre une plante adaptogène et une plante excitante (27)**

Parmi les plantes adaptogènes les plus connues on retrouve *Panax ginseng*, *Eleutherococcus senticosus*, *Schisendra chinensis*.

En 1969, Brekhman (médecin et disciple de Lazarev) et Dardymov ont défini trois critères majeurs des plantes adaptogènes : (27)

- Elles doivent augmenter la résistance de l'organisme face à un spectre très large de facteurs d'agression, qu'ils soient physiques, chimiques ou biologiques ;
- Elles doivent avoir une action normalisatrice : diminuer ou prévenir complètement les déséquilibres résultant du stress ou secondaires à une pathologie, et ce quels que soient ces déséquilibres et la tournure qu'ils prennent ;
- Elles doivent présenter une totale innocuité : une plante adaptogène est inoffensive et ne doit pas créer de perturbations dans le fonctionnement de l'organisme. Elles ne doivent pas non plus influencer l'organisme plus qu'il n'est requis.

Le mode d'action des adaptogènes est illustré dans la figure 39 :



**Figure 39 : Mode d'action des adaptogènes (13)**

Un effet adaptogène peut se manifester de façons différentes, agissant sur les trois phases de résistance au stress (25) :

- Oppression de la phase d'alarme
- Prolongation de la phase de résistance
- Retardation ou diminution de la phase d'épuisement

Là où les excitants comme le Ginseng induisent une réaction légèrement retard au stress, le pic de performances est considéré comme « un état de réaction non spécifique d'urgence » : ils induisent une amélioration des performances, en léger décalage par rapport au stimuli, et qui va durer légèrement plus longtemps. Mais il n'y aura pas de pic de relargage des catécholamines si spécifique à la réaction de « fight or flight ». De plus, les excitants grignotent beaucoup plus nos réserves énergétiques, l'organisme est ensuite plus fatigué et met beaucoup plus de temps à retrouver son équilibre de base.

Avec les adaptogènes, on remarque qu'il y a consommation de quelques réserves énergétiques au moment du signal d'alarme. Puis, très vite, l'organisme trouve un état d'équilibre tout en fournissant des performances qui sont plus importantes que celles d'un organisme sans adaptogène.

## **B. Rhodiola rosea**

Les travaux de Brekhman eurent un fort impact en Union soviétique. Il continua ainsi ses recherches sur le stress éprouvé par les cosmonautes russes en mission dans la station Mir. Il s'intéressa plus particulièrement à la Rhodiola dans les années 70-80, et la substitua aux anabolisants ce qui fit les beaux jours des athlètes soviétiques, plus performants.

Il faut savoir que la Rhodiola n'a pas tout à fait le même fonctionnement que les autres plantes adaptogènes. Le Panax Ginseng ou encore l'Eleuthérocoque stimulent les glandes surrénales par la production de cortisol ou d'adrénaline, les hormones produites lors du stress pour le combattre. Or, lorsque le stress est prolongé, les surrénales sont hypersollicitées, il est donc difficile de les stimuler encore plus. La Rhodiola est très intéressante à utiliser dans ces cas ci. Elle inhiberait l'activité de l'acétylcholinesterase et de la monoamine oxydase A. (61) La Rhodiola évite non seulement la dégradation de la dopamine et de la noradrénaline, mais surtout de la sérotonine. Selon une étude soviétique, elle augmenterait le taux de sérotonine de 30 % et diminuerait de 60% l'activité de la COMT qui dégrade la dopamine et la sérotonine.(27) Elle stimule donc plutôt la préservation de la sérotonine que sa biosynthèse.

De plus, elle empêcherait le cortisol de monter lors d'un stress, ce qui a pour but de limiter la consommation de tryptophane et de sérotonine au niveau périphérique (consommation d'énergie) et de potentialiser leur utilisation au niveau cérébral. (62)

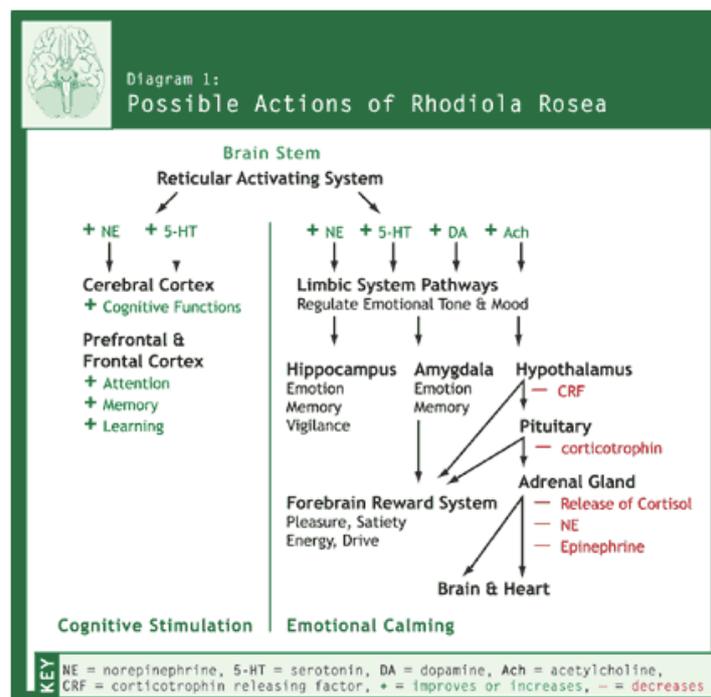


Figure 40 : Mecanismes d'action possibles de la Rhodiola (63)

De ce fait, la Rhodiola augmente les taux et donc l'activité de ces neurotransmetteurs, ce qui potentialise les fonctions cognitives du cortex cérébral : l'attention, la mémorisation et l'apprentissage. Elle agirait également au niveau du système limbique, ce qui régulerait nos émotions.

C'est donc par la stimulation des systèmes noradrénergiques, sérotoninergiques, dopaminergiques que la Rhodiola augmenterait notre résistance physique et émotionnelle au stress.

Intéressons-nous alors à quelques études menées pour prouver l'efficacité et l'innocuité de *Rhodiola rosea*.

### **1. Etude pilote de *Rhodiola rosea* dans les troubles généralisés de l'anxiété (64)**

#### **a. Méthode**

Cette étude a été menée à Los Angeles en 2005 par des chercheurs de l'UCLA (University of California, Los Angeles) Medical Center et du Semel Institute for Neuroscience and Human Behaviour.

Les patients volontaires ont été informés de l'étude par des flyers déposés à l'UCLA Medical Center ou tout simplement par des annonces dans des journaux locaux.

L'étude se déroulait en trois temps :

- La visite médicale des volontaires, servant de sélection mais aussi de point de référence pour les patients retenus.
- 10 semaines de traitement en essai ouvert
- Un suivi de 30 jours post-traitement afin de recenser les éventuels effets indésirables.

Les critères de sélection des patients étaient les suivants :

- Homme ou femme
- De 18 à 64 ans
- Présentant des troubles généralisés de l'anxiété diagnostiqués par le manuel diagnostique DSM-IV et confirmé par le test MINI (Mini International Neuropsychiatric Interview), le tout bien évidemment mené par un psychiatre

- Les patients devaient présenter un score  $\geq 16$  sur 21 éléments diagnostiques sur la HARS (Hamilton Anxiety Rating Scale) : l'échelle de Hamilton mesurant l'anxiété
- Ils devaient également présenter un score  $< 17$  sur 21 éléments diagnostiques sur la HDRS (Hamilton Depression Rating Scale) : l'échelle de Hamilton mesurant la dépression
- Enfin étaient rejetés ceux qui présentaient un historique médical risquant de compromettre l'intégrité de l'étude, ainsi que les femmes enceintes ou susceptibles de l'être (pas de contraception en cours par exemple)

Si ces patients prenaient un traitement par ISRS ou ISRSNA à doses stables et depuis une durée supérieure à trois mois, et restaient cependant symptomatiques, ils étaient autorisés à continuer leur traitement sans changer les doses. Il leur était également permis de prendre des benzodiazépines si besoin, mais pas plus de deux fois par semaine.

Durant la phase de traitement, on leur a indiqué de prendre une gélule de Rhodax® le matin et une le soir. Dans chaque gélule se trouve 170 mg de *Rhodiola rosea* ce qui nous donne une dose journalière de 340 mg, déterminée par le laboratoire du Rhodax® mais également par des rapports d'essais cliniques antérieurs.

#### b. *Résultats*

Il est intéressant de noter que les 10 patients sont allés au bout des 10 semaines de traitement (100 % des patients), que 9 d'entre eux étaient des femmes (90 %) et que 3 ont pris sporadiquement des benzodiazépines (30 %) : 2 ont pris de l'alprazolam et 1 du lorazépam.

Afin de commenter les résultats, nous nous appuyerons sur la figure 41 :

Participant Number	Gender	Age	HARS baseline	HARS endpoint	HDRS baseline	HDRS endpoint	FDADS anxiety baseline	FDADS anxiety endpoint	CGI endpoint
1 <sup>a</sup>	M	55	21	10	7	3	70	44	2
2 <sup>a,b</sup>	F	54	17	6	6	5	64	42	2
3 <sup>a,b</sup>	F	43	27	4	6	3	80	27	1
4	F	38	19	20	9	7	59	64	4
5 <sup>a,b</sup>	F	34	24	8	9	3	63	42	2
6	F	41	21	20	12	10	71	78	4
7 <sup>a,b</sup>	F	53	24	6	9	2	61	33	2
8	F	40	29	19	10	6	76	64	3
9	F	39	16	22	10	7	48	62	5
10	F	43	36	26	7	7	95	83	3
Mean		44,00	23,40	14,10	8,50	5,30	68,70	53,90	2,80
	±SD	±7,37	±6	±8,06	±1,95	±2,54	±6,7	±7,2	
Paired t-test			t=3,23		t=4,71		t=2,35		
p value				0,01		0,001		0,043	

<sup>a</sup>Participants who met criteria for response

<sup>b</sup>Participants who met criteria for remission

HARS : Hamilton Anxiety Rating Scale; HDRS : Hamilton Depression Rating Scale; FDADS : Four Dimensional Anxiety and Depression Scale; CGI : Clinical Global Impressions

#### Figure 41 : Résultats de l'essai pilote sur la Rhodiola de 2008 à Los Angeles (64)

Pour les 10 patients, on a comparé les moyennes des valeurs initiales de HARS, HDRS et de la composante anxiété du FDADS (Four Dimensional Anxiety and Depression Scale) à leurs moyennes de valeurs finales. Pour ces trois critères, on note une différence significative : les valeurs finales sont bien meilleures.

A la fin de l'étude, au moins 5 patients sur 10 (50 %) ont un score diminué d'au moins 5 % sur la HARS et sont donc considérés comme répondant au traitement. De plus, les chercheurs se sont intéressés à l'échelle CGI d'amélioration des symptômes (Clinical Global Impression). Avec cette échelle psychiatrique, le médecin score en sept points l'amélioration de l'état clinique du patient consécutive à un traitement, en comparant bien sûr avec l'état clinique du patient avant le traitement. Cette échelle score donc de 0 à 7 de telle manière :

- 0 : Non évalué
- 1 : Très fortement amélioré
- 2 : Fortement amélioré
- 3 : Légèrement amélioré

- 4 : Pas de changement
- 5 : Légèrement aggravé
- 6 : Fortement aggravé
- 7 : Très fortement aggravé

Pour cette étude, sur les 5 patients répondant au traitement, 4 (40 %) ont un CGI égal à 1 ou 2 et un score  $\leq 8$  au HARS, ce qui est considéré comme critères de rémission.

Les rares effets indésirables recensés ont été légers, voire modérés. Il s'agissait de simples étourdissements (chez 2 patients soit 20 %) ou de bouche sèche (4 patients, 40 %). Aucun participant n'a quitté l'étude prématurément pour cause d'effets secondaires, et aucun effet secondaire sérieux n'a été décrit. Aucune anomalie n'a été détectée dans les données du laboratoire. Aucun effet secondaire n'a été relevé dans les 30 jours de suivi post-traitement.

### c. *Discussion*

Bien que des rapports antérieurs aient vanté les bénéfices de la *Rhodiola* concernant l'anxiété ou la dépression, le stress, l'insomnie, les effets anxiolytiques ont pour la première fois été rapportés dans une étude clinique.

Il y a cependant un biais dans cette étude : aucune comparaison avec un placebo n'a été effectuée. Elle démontre certes un effet, qui est peut-être légèrement meilleur que celui attendu avec un placebo. En effet, quand les études sont ouvertes (les volontaires savent qu'ils prennent des traitements à base de plantes dans ce cas), cela produit généralement un fort taux de réponse qui n'est pas toujours confirmé par une étude clinique contrôlée ultérieurement.

Au niveau du traitement, 3 patients continuent de prendre leur traitement antérieur à base de benzodiazépines, apparemment inefficace. Il n'y a pas d'interaction explicitée entre la prise de *Rhodiola rosea* et ces benzodiazépines supposant une totale innocuité de cette co-administration. Ce point mériterait d'être éclairci par des recherches supplémentaires.

Enfin, cette étude n'a été menée que sur un faible échantillon (10 personnes). L'interprétation des résultats est donc limitée. Peut-être qu'une étude en double aveugle, avec comparaison avec placebo aurait eu plus de poids.

Malgré ces limites, *Rhodiola rosea* apparaît comme un élément de choix pour réduire les symptômes chez des personnes souffrant de troubles généralisés de l'anxiété.

## **2. Synthèse de différentes études entre 2003 et 2009 (65)**

### **a. *Olsson et al., 2009***

Chez les patients atteints d'un syndrome de fatigue, caractérisé par une réaction sévère au stress avec des symptômes journaliers de fatigues apparus depuis minimum deux semaines et consécutifs à un stress subi depuis au moins six mois avec des activités journalières affectées de manière significativement négative, *Rhodiola rosea* diminue les symptômes dus à la fatigue et améliore l'attention cognitive après des administrations répétées durant quatre semaines.

### **b. *Kurkin et al, 2003 ; Perfumi et Mattioli, 2007 ; Wiegant et al, 2009 ; Schriener et al, 2009***

Ces études ont démontré que l'activité de *Rhodiola rosea* dépendait de la teneur en molécules actives (rosavines, salidroside, p-tyrosol) dans la préparation administrée. Cela dépend donc de leur provenance, du terrain, du climat, de quelle manière on a extrait les composants.

Mais ils se sont également penchés sur la notion de dose-dépendance lors de l'administration de l'extrait de plante. Les effets ne dépendent pas de façon linéaire de la dose : la courbe est en réalité en forme de cloche. A faibles doses, la Rhodiola est inactive sur notre système nerveux. A trop hautes doses, elle redevient également inactive. Ce phénomène pourrait s'expliquer par des mécanismes de rétrocontrôles négatifs.

## **3. Etude portant sur l'efficacité de *Rhodiola rosea* dans le traitement de la dépression légère à modérée (66)**

Cette étude a été publiée en mai 2014 par le Dr Ross, médecin au College of Nursing and Health Professions de Philadelphie, aux USA.

### **a. *Méthode***

Il s'agit d'une étude randomisée, en double aveugle, faisant intervenir des placebos et incluant 89 patients entre 18 et 70 ans. Les patients ont été sélectionnés selon le DSM-IV (Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, 4<sup>ème</sup> édition), critère diagnostique pour la dépression, et la sévérité de la maladie a été évaluée grâce au BDI (Beck Depression Inventory)

avec un score  $\geq 13$  et avec le HAMD (Hamilton Rating Scale for Depression) avec un score  $\geq 21$ .

Lors de la visite de référence, les patients doivent être soumis à un diagnostic clinique. Les médecins évaluent également les maladies concomitantes ainsi que les traitements. Dans ce but, on leur fait des prises de sang et un examen physique général.

Les patients ont dû attendre deux semaines avant de commencer le traitement. Durant cette période, aucun médicament ne leur a été fourni, y compris aux patients qui étaient auparavant sous antidépresseurs ou psychotropes.

Trois groupes ont été créés :

- Groupe A : Composé de 31 patients qui reçoivent 2 comprimés par jour en une seule prise, ce qui équivaut à 340 mg/j d'extrait standardisé de *Rhodiola rosea*.
- Groupe B : n= 29. Ces patients reçoivent 2 cp 2x/j soit 640 mg/j de *Rhodiola rosea*.
- Groupe C : n= 29. Dans ce groupe, les patients reçoivent 340 mg de placebo (lactose) une seule fois par jour. Il est entendu que les comprimés de placebo ressemblent en tout point à ceux de l'extrait standardisé.

La maladie a été évaluée au premier jour du traitement grâce aux échelles BDI et HAMD. Elle a ensuite été réévaluée grâce aux mêmes outils au dernier jour de traitement, après six semaines, soit au quarante-deuxième jour. Les chercheurs se sont basés sur deux critères afin de mesurer la bonne efficacité du traitement :

- La différence entre les scores initiaux et finaux de BDI et HAMD
- Les changements parmi les symptômes de HAMD permettant une sous-classification de I à IV. Ces symptômes incluent l'insomnie, l'instabilité émotionnelle, la mauvaise estime de soi, la somatisation.

Durant toute l'étude, les patients ont été suivis par des médecins afin de reporter les différents effets indésirables éventuels. A la fin de l'étude, on a à nouveau effectué des prises de sang et des examens cliniques médicaux afin d'attester la bonne sécurité du protocole.

## b. *Résultats*

Les moyennes des valeurs de BDI et HAMD récoltées au jour 1 ne présentaient aucune différence significative entre les trois groupes d'étude. Cependant, après 42 jours de traitement

par extrait standardisé de *Rhodiola rosea*, les scores enregistrés dans le groupe A indiquent une réelle diminution des symptômes à tous les niveaux. Ainsi, la moyenne des scores HAMD passe de 24,52 à 15,97 dans le groupe A. Dans le groupe B, elle diminue de 23,79 à 16,72. Dans le groupe C cependant, on ne retrouve pas de changement significatif, la moyenne étant de 24,17 au jour 1 pour 23,41 au jour 42.

En plus de cela, alors que l'intensité de symptômes qui permettent une sous-classification HAMD était équivalente dans les trois groupes au début de l'étude, une réelle amélioration a été démontrée dans les groupes A et B, mais pas dans le groupe placebo C.

En revanche, alors que l'estime de soi était vraiment très mauvaise dans les trois groupes au début de l'étude, ce paramètre s'est retrouvé pratiquement inchangé au bout de 42 jours de traitement par extrait standardisé de *Rhodiola rosea* à raison de 340 mg/j (groupe A) ainsi que dans le groupe placebo (groupe C). Par contre, pour les patients ayant reçu 680 mg/j (groupe B), une réelle amélioration concernant l'estime de soi a été rapportée. Le score HAMD concernant ce symptôme est passé de 2,7 à 1,9.

Enfin, aucun effet indésirable sérieux n'a été rapporté aux médecins.

### c. *Discussion*

Cette étude a l'avantage de prouver la bonne efficacité ainsi que la bonne innocuité de l'extrait standardisé de *Rhodiola rosea*.

Contrairement aux autres études, elle a été réalisée en double-aveugle. Les patients ignoraient donc ce qu'ils prenaient. Il est également important de noter qu'elle a été comparée à un traitement par placebo, ce qui prouve sa bonne efficacité. Les deux biais rencontrés lors de l'étude de 2005 à Los Angeles peuvent donc être éliminés ici.

Concernant l'amélioration des symptômes :

- Dans le groupe A (340 mg/j d'extrait standardisé de *Rhodiola rosea*) : tous les symptômes sauf l'estime de soi ont clairement été améliorés (insomnie, instabilité émotionnelle et somatisation) après six semaines de traitement
- Dans le groupe B (680 mg/j), on note les mêmes améliorations, plus une amélioration de l'estime de soi après les six semaines de traitement.

Cette amélioration des symptômes peut peut-être s'expliquer si on s'intéresse aux doses administrées. Rappelons-nous la courbe en cloche décrite précédemment (Partie IV, chapitre II,B,2) et relatant les effets par rapport aux doses administrées. A faibles doses, la Rhodiola est inactive et elle le redevient à trop fortes doses. Nous pouvons supposer qu'à 340 mg/j d'extrait standardisé nous nous situons au niveau de la pente ascendante de la courbe et que son apogée est atteinte à 680 mg/j.

D'après toutes ces études combinées, nous pouvons affirmer que la Rhodiola présente un véritable intérêt dans le traitement de la dépression légère à modérée. De plus, elle présentera de meilleurs résultats que le Griffonia car elle préserve et potentialise l'action de la sérotonine au niveau du SNC.(27)

### **III. Rappels sur le millepertuis (67)**

Dans une thèse concernant le traitement de la dépression par la phytothérapie, nous ne pouvons pas ne pas nous intéresser au Millepertuis, très largement répandu dans nos officines et dans l'esprit des patients pour être utilisé depuis le Moyen-Age.

Le Millepertuis, *Hypericum perforatum*, appartenant à la famille des *Hypericaceae*, est une plante herbacée, vivace, mesurant jusqu'à 80 cm de haut, caractérisée par des grappes de fleurs jaune vif au sommet de la tige (Figure 42). Son nom lui vient des petites perforations visibles sur les feuilles.



**Figure 42 : fleur d'*Hypericum perforatum* (68)**

Le Millepertuis est aujourd'hui beaucoup retrouvé en France mais également dans toute l'Europe à des altitudes inférieures à 1600m.

Depuis le Moyen-Age, les sommités fleuries sont utilisées afin de soigner l'anxiété, « les mauvais esprits et les démences », diagnostiqués plus tard comme dépression.

Aujourd'hui, le mécanisme d'action n'est pas totalement compris. Il semblerait qu'il s'agisse en réalité d'une combinaison de plusieurs mécanismes incluant les neurotransmetteurs noradrénaline, sérotonine et dopamine, mais également le système gabaergique et le système glutamatergique. Les molécules actives inhiberaient les MAO-A et -B mais trop faiblement pour expliquer une activité antidépressive. Cependant, elles inhibent aussi la recapture au niveau pré-synaptique de la noradrénaline, de la sérotonine et de la dopamine. Enfin, certaines auraient une affinité pour les récepteurs GABA-A, -B et au glutamate.

Les effets indésirables du millepertuis sont rares et banaux : bouche sèche, symptômes gastro-intestinaux, fatigue, réactions cutanées surtout conséquentes à la photosensibilité de la plante.

Le problème du millepertuis se situe ailleurs : il réduit considérablement les biodisponibilités systémiques de nombreux médicaments métabolisés par le cytochrome P 450 CYP3A4 intestinal et hépatique. Ceci a pour conséquence de diminuer l'efficacité clinique d'un traitement et donc à augmenter les doses administrées. De même, un arrêt brutal du traitement par millepertuis pourra avoir comme conséquence d'augmenter les taux plasmatiques de ces médicaments.

Ainsi, le millepertuis est contre-indiqué avec les médicaments à marge thérapeutique étroite comme les anti-vitamine K, les anticonvulsivants, la digoxine, la théophylline, la ciclosporine, les antirétroviraux et est fortement déconseillé avec les contraceptifs oraux.

Par ailleurs, des cas de syndrome sérotoninergique ont été rapportés chez des patients traités par ISRS et ayant reçu du millepertuis, ainsi que chez les patients traités par triptans pour leurs migraines.

C'est pour ces raisons que le millepertuis a été interdit en France de 2000 à 2002.

L'ANSM va même jusqu'à conseiller de ne prendre aucun médicament en concomitance avec du millepertuis.

Le millepertuis est LA plante connue des Français pour soigner de façon naturelle leur dépression légère. Sans présenter d'effets indésirables graves, elle est surtout à manier précautionneusement pour les nombreuses interactions médicamenteuses qu'il engendre, notamment dues à son mode d'élimination. C'est pourquoi il est important de pouvoir proposer des alternatives plus simples à manier comme la Rhodiola, le Mucuna et le Griffonia.

**Cinquième partie :**

**Commercialisation et**

**conseils à l'officine**

# **I. Formes commerciales**

## **A. Quelques définitions**

Sur la base de la Pharmacopée européenne, donnons quelques définitions utiles pour la suite.

Une **standardisation** d'un produit consiste à uniformiser toutes les procédures de qualité à toutes les étapes de fabrication (de la drogue jusqu'à l'extrait) afin d'aboutir à un standard spécifié. Cela permet une qualité pharmaceutique constante du produit.

Une **stabilisation** d'un produit consiste à annihiler le potentiel enzymatique de la plante sous l'action de l'alcool ou de la chaleur. Ainsi, tous les constituants sont conservés dans leur état originel.

Lorsqu'un produit est **titré**, il y a eu ajustement grâce à des substances inertes ou en mélangeant plusieurs extraits. L'extrait a donc une teneur donnée en constituant avec une activité thérapeutique reconnue par la Pharmacopée.

## **B. Les Extraits fluides de Plantes fraîches Standardisés (EPS)**

### **1. Définition (69)**

Les EPS sont en réalité des matières premières à usage pharmaceutique mises à la commercialisation par le laboratoire Phytoprevent. Cela permet au pharmacien de conseiller son patient grâce à de la phytothérapie individualisée. Le procédé d'extraction innovant utilisé pour réaliser leurs produits Phytostandard® (directement destinés à la commercialisation) a été breveté.

Tout d'abord, les plantes sélectionnées sont fraîches, et non séchées. Elles sont préférentiellement issues de l'agriculture biologique et les sites de récolte sont sélectionnés en accord avec le développement durable. La récolte est définie en fonction de la période de l'année où la partie de la plante utilisée est la plus riche en principes actifs.

La partie de plante récoltée est ensuite entièrement congelée dans les 24 à 48h suivant sa récolte. Les processus biologiques ou enzymatiques responsables de la dégradation de la plante sont ainsi stoppés et la qualité des actifs est préservée. A ce stade, il est important de respecter la chaîne du froid jusqu'à l'extraction.

La troisième étape consiste à un cryobroyage : La plante est broyée à basse température jusqu'à obtenir de fines particules. Par cette étape, le laboratoire optimise l'extraction des actifs en particulier ceux qui sont thermosensibles.

L'étape-clé de l'extraction est donc la quatrième étape : la lixiviation. Il s'agit d'une extraction hydro-alcoolique des actifs grâce à des solvants de degrés alcooliques croissants afin d'extraire progressivement l'intégralité des principes actifs de la plante.

Voyons les procédés de lixiviation concernant nos trois plantes (Figures 43, 44 et 45) :



Figure 43 : Procédé de lixiviation de *Griffonia simplicifolia*

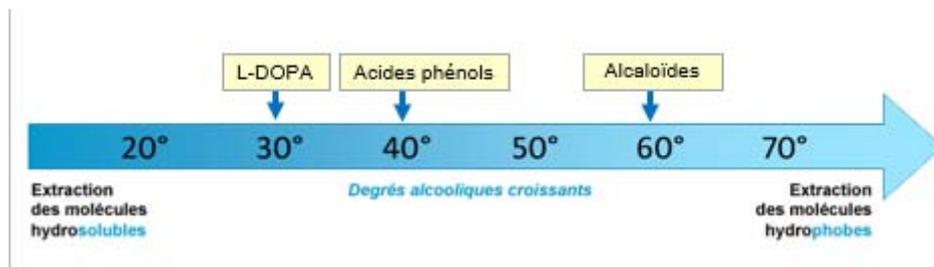


Figure 45 : Procédé de lixiviation de *Mucuna pruriens*

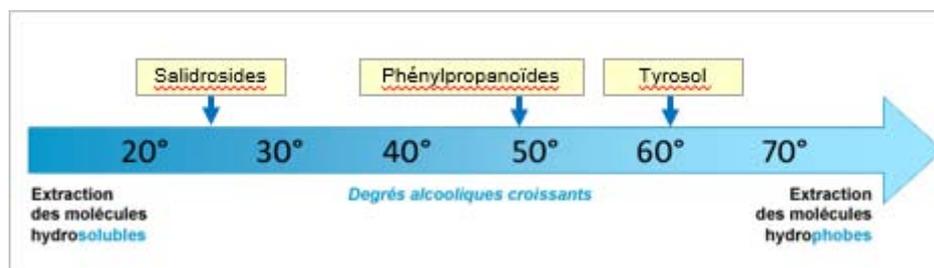


Figure 44 : Procédé de lixiviation de *Rhodiola rosea*

Les différentes fractions extraites (eau, alcool, mélanges d'actifs) sont ensuite recueillies et remélangées. Puis l'alcool ayant servi à l'extraction est évaporé sous vide. Un « concentré d'actifs » dépourvu d'alcool est alors obtenu (grande différence avec les teintures-mères).

Le totum de la plante est recueilli sans membrane pecto-cellulosique : les principes actifs sont alors beaucoup mieux assimilés au niveau intestinal, rendant la biodisponibilité optimale.(70)

La dernière étape est la standardisation après ajout de glycérine d'origine végétale dans le produit. La glycérine permet de stabiliser le produit. La quantité de glycérine est ajustée pour un traceur donné et permet une reproductibilité des résultats thérapeutiques.

Les EPS sont donc définies par ces trois spécificités (70) :

- La conservation de l'intégralité des principes actifs ;
- La garantie de leur biodisponibilité ;
- La standardisation des solutions.

Le procédé Phytostandard<sup>®</sup> présente quelques avantages mis en avant par le laboratoire :

- Il permet d'avoir une meilleure biodisponibilité des principes actifs que celle d'une poudre de plante sèche.
- Il permet d'obtenir un profil moléculaire plus riche par rapport à d'autres procédés d'extraction.
- Les compositions en actifs des extraits de plantes sont identiques qualitativement à la plante d'origine.

Les EPS, et donc les Phytostandards<sup>®</sup> n'ont pas le statut de médicament mais de complément alimentaire. Ils ne peuvent se substituer à une alimentation variée et équilibrée et à un mode de vie sain.

## **2. Délivrance et conseils**

Seul le Griffonia est commercialisé sous forme de Phytostandard<sup>®</sup> unitaire en gélule (Figure 46) (l'extrait de plante est lyophilisé avant d'être mis en gélule végétale). Le traitement durera alors de 5 à 10 jours à raison de 1 à 2 gélules par jour selon l'importance des symptômes.

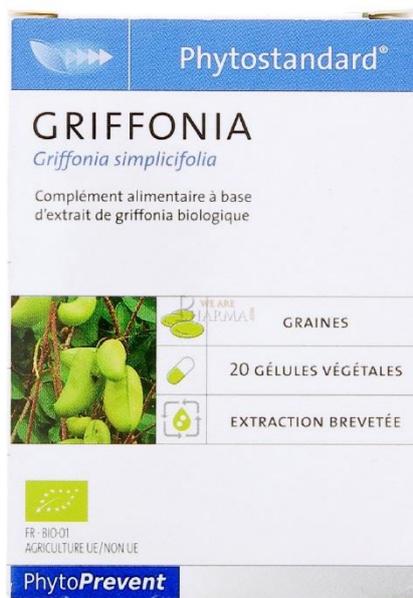


Figure 46 : Phytostandard de Griffonia en gélules

La Rhodiola, le Griffonia et le Mucuna sont tous les trois commercialisés sous forme d'EPS (Figure 47).



Figure 47 : EPS de Griffonia, Mucuna et Rhodiola

Selon la durée des symptômes et leur nature, au moins deux plantes seront associées. En se basant sur les données de l'Institut Européen des Substances Végétales (IESV), détaillons ces schémas posologiques :

***a. Si les troubles de l'humeur / la dépression est consécutive à un évènement récent (< 1 mois)***

La Rhodiole servira de base au traitement. Nous associerons ensuite Griffonia ou Mucuna selon la nature des symptômes :

- Griffonia pour des symptômes de dépression sérotoninergique tels que l'agressivité, la colère, les difficultés relationnelles ou encore les tendances addictives au tabac, à l'alcool ...
- Mucuna pour les symptômes de dépression dopaminergique tels que la tendance au stress, l'irritabilité, l'impatience, les sautes d'humeur et des difficultés à l'endormissement.

Plus généralement, une dépression dite dopaminergique se traduira par

- Le découragement
- Une sensation d'échec
- Une fatigue physique et psychique

***b. Si les troubles sont consécutifs à un évènement survenu il y a plus d'un mois***

Dans ce cas on préférera donner du millepertuis en traitement de base, associé à Griffonia ou à Mucuna selon les critères symptomatiques décrits précédemment.

Mais si le patient présente une contre-indication au traitement par le Millepertuis, alors il est recommandé d'associer le Griffonia et le Mucuna à raison d'une cuillère à café du mélange de ces deux EPS deux fois par jour.(71)

Nous associerons toujours deux plantes afin d'apporter une meilleure synergie et une action complémentaire au niveau du traitement, comme l'indique la figure 48.

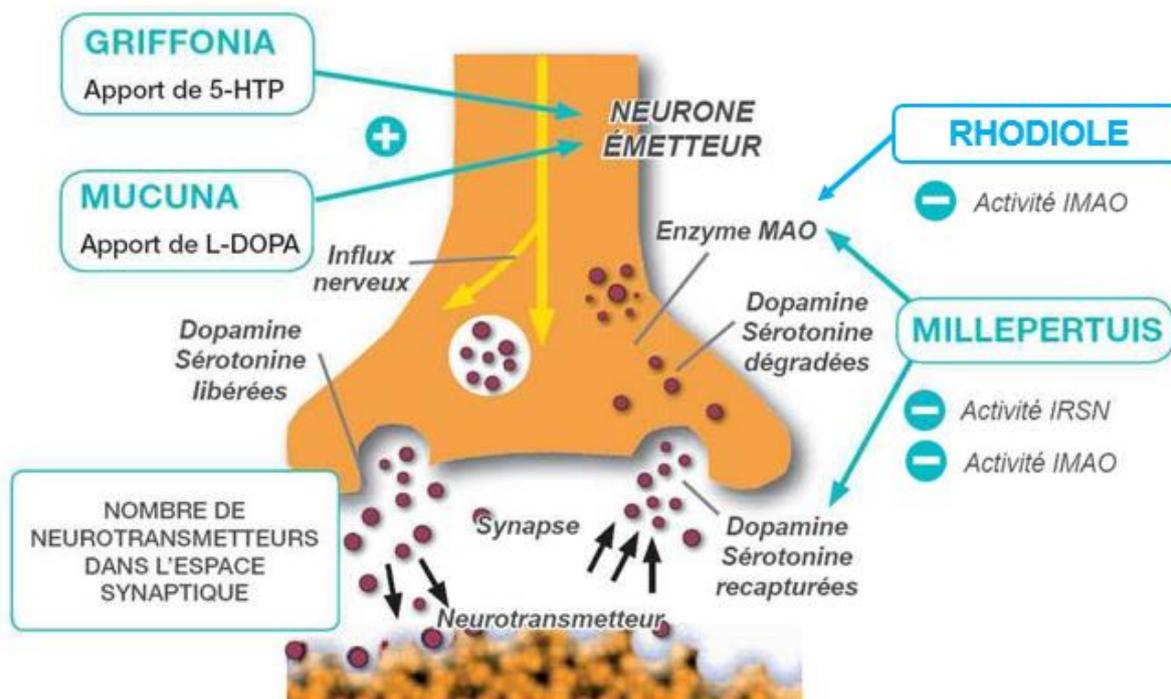


Figure 48 : Synergie et complémentarité des plantes au niveau de leur mode d'action

Afin de savoir comment prendre ces EPS, L'IESV a mis à disposition un formulaire d'aide à la prescription concernant les extraits fluides des plantes fraîches dont la figure 49 est un extrait :

TROUBLES DE L'HUMEUR		Griffonia	Millepertuis	Mucuna	Rhodiola	POSOLOGIE	DUREE DU TRAITEMENT
Dépression légère à modérée, réactionnelle à un évènement récent (< 1 mois)	Avec déficit dopaminergique			1/2	½	1 càc 2 fois/jour	1 mois renouvelable
	Avec déficit sérotoninergique	1/2			½	1 càc 2 fois/jour	1 mois renouvelable
Dépression légère et modérée, réactionnelle à un évènement apparu depuis plus d'un mois	Avec déficit dopaminergique		1/2	1/2		1 càc 2 fois/jour	3 mois renouvelable
	Avec déficit sérotoninergique	1/2	1/2			1 càc 2 fois/jour	3 mois renouvelable
	Si contre-indication au millerpertuis	1/2		1/2		1 càc 2 fois/jour	3 mois renouvelable

Figure 49 : Extrait du formulaire d'aide à la prescription de l'Institut Européen des Substances Végétales (72)

## **C. Les poudres ou extrait secs de plante sous forme de gélules**

### **1. Définitions**

#### ***a. Les poudres de plante***

Les parties de plante récoltées sont tout d'abord séchées. Elles sont ensuite réduites en poudre par action mécanique. Il reste alors tous les composés de la plante, qu'ils soient solubles ou insolubles. Cependant, certaines substances sont perdues sous l'effet du broyage : les substances thermolabiles, les enzymes ou encore les substances les plus volatiles.

Les avantages des poudres de plante :

- Pas d'altération des composés par des solvants
- L'activité thérapeutique est due à l'ensemble des constituants
- La granulométrie favorise la biodisponibilité

Les inconvénients :

- Tous les constituants sont encore présents, dont certains peuvent être toxiques
- Reste la présence de cellulose et de lignine qui peuvent être irritants pour les intestins

#### ***b. Les extraits secs de plante***

Lorsque la poudre de plante est obtenue, les principes actifs solubles sont extraits sous action d'un solvant eau/alcool ou de l'eau. Les principes actifs insolubles sont alors perdus. Le solvant est ensuite évaporé par augmentation progressive de la température. Tout en augmentant la température, l'extrait subit une nébulisation puis une atomisation. Les excipients sont alors ajoutés.

Les avantages des extraits secs de plante :

- Sous l'action des solvants et de la température, nous obtenons un produit très propre microbiologiquement.
- Les posologies peuvent être diminuées puisque le principe actif se retrouve très concentré.

Les inconvénients :

- Le principe actif est soumis à la chaleur, ce qui pose problème s'il est fragile.

- Les solvants sont souvent mal connus
- La conservation du produit est assez mauvaise du fait d'une grande hygroscopicité. Pour éviter les agglomérats, les laboratoires ajoutent souvent de la maltodextrine (agent de charge) à froid sous azote liquide (-196°C)

## 2. Quelques laboratoires retrouvés en officine

### a. *Arkogélule® du laboratoire Arkopharma*

La particularité de ce laboratoire, c'est le cryobroyage : la partie active de la plante est pulvérisée à froid sous azote liquide (-196°C). Ainsi, la température de la plante descend à -120°C et devient plus cassante : « la taille des particules est homogénéisée. La granulométrie est améliorée et la biodisponibilité est optimale ». (73)

Les Arkogélules® sont des compléments alimentaires : ils ne doivent pas se substituer à une alimentation saine et variée et à un mode de vie sain.

Dans cette gamme, le laboratoire ne commercialise que Rhodiorelax® (figure 50) à base d'extrait sec de racine de *Rhodiola rosea*.



**Figure 50 : Rhodiorelax du laboratoire Arkopharma**

Chaque gélule contient 192 mg d'extrait sec de racine de *Rhodiola rosea*.

Le laboratoire préconise de prendre 2 gélules le matin et 1 le midi avec un grand verre d'eau. Pour une dose journalière, cela fait donc 576 mg d'extrait sec de racine. (74)

b. **Elusanes®**, *gamme Naturactive du laboratoire Pierre Fabre*

Les gélules Elusanes® sont également des extraits secs de plante. Après broyage et extraction des actifs par mélanges aqueux, alcooliques ou hydroalcooliques, le liquide obtenu est filtré afin d'éliminer la cellulose (75) ce qui sera beaucoup moins irritant pour les intestins. L'extrait est ensuite concentré 4 à 5 fois par évaporation puis standardisé, stabilisé et mis en gélules.

Les gélules Elusanes® sont des compléments alimentaires : ils ne doivent pas se substituer à une alimentation saine et variée et à un mode de vie sain.

Dans cette gamme, nous ne trouvons également que des gélules de Rhodiola (Figure 51).



**Figure 51 : Les Elusanes Rhodiola de chez Naturactive, Pierre Fabre**

Le laboratoire préconise 1 gélule matin et midi soit 360 mg d'extrait sec de racine de *Rhodiola rosea* par jour à prendre avec un grand verre d'eau. En effet, chaque gélule contient 180 mg d'extrait sec titré et standardisé en rosavine à 3% (minimum) et salidroside à 1%. (76)

c. **Phytoclassics®** du laboratoire SIDN

Les Phytoclassics® sont des extraits secs titrés et standardisés. La particularité de la galénique repose sur le fait que les extraits secs titrés en actifs sont microgranulés et enrobés d'un polymère constitué de gomme laque et de povidone. Ces microgranules sont gastro-résistants. Ainsi, les principes actifs ne sont pas dégradés par l'hyperacidité gastrique et la biodisponibilité est augmentée. On peut donc réduire les prises journalières.(77)

Le laboratoire SIDN commercialise la Rhodiola (figure 52), mais aussi le Griffonia (figure 53) sous forme de Phytoclassics®. Ces produits sont des compléments alimentaires : ils ne doivent pas se substituer à une alimentation saine et variée et à un mode de vie sain.

#### Phytoclassic® Griffonia



**Figure 52 : Phytoclassic® de Griffonia par le laboratoire SIDN**

200 mg d'extrait de graine sont titrés à 12,5 % de 5-HTP. Le laboratoire préconise 1 à 2 gélules par jour avec un grand verre d'eau en dehors des repas.(77)

Remarquons cependant que l'absorption intestinale du 5-HTP n'est pas modifiée par la présence d'autres acides aminés : sa prise durant un repas ne modifie en rien son efficacité.(44)

#### Phytoclassic® Rhodiola



**Figure 53 : Phytoclassic® de Rhodiola par le laboratoire SIDN**

200 mg d'extrait sec de racine de Rhodiola sont titrés à 1% en rosavine. Dans chaque gélule, il y a 600 mg d'extrait sec de racine. Le laboratoire préconise 1 à 2 gélules par jour avec un grand verre d'eau en dehors des repas.(77)

## **II. Interactions et contre-indications**

### **A. Griffonia simplicifolia**

#### **1. Effets indésirables (18)**

Les principaux effets secondaires du Griffonia sont en générale transitoires et bénins :

- Légers troubles gastro-intestinaux : nausées, constipation, ballonnements ... Afin d'éviter ces effets indésirables, il est suggéré d'augmenter les doses progressivement au début du traitement.
- Somnolence et cauchemars.

En 1998, la FDA (Food and Drug Administration) avait interdit la vente du tryptophane comme produit conseil après le recensement de cas de SEM : Syndrome éosinophilie-myalgies. Cette maladie est une affection neurologique à symptôme grippal pouvant conduire à la mort. Après diverses études de toxicité, il s'est avéré que le 5-HTP provoquant cette affection était produit par une seule manufacture japonaise (Showa Denko) après fermentation bactérienne (dont les cultures avaient été génétiquement modifiées) suivie d'une filtration inadéquate, ce qui contaminait le complément alimentaire par une neurotoxine. En février 2001, la FDA est revenue sur sa décision d'interdiction à la vente, mais interdit cependant toujours l'importation. Le 5-HTP produit par extraction des graines de *Griffonia simplicifolia* n'est aucunement impliqué dans ce syndrome SEM puisqu'il n'est absolument pas modifié après extraction.

#### **2. Contre-indications (3,17,18)**

*Griffonia simplicifolia* est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Trisomie : des cas de convulsion épileptique ont été relevés dans 15 % des cas
- Tumeurs carcinoïdes du grêle :

- En raison des récepteurs sérotoninergiques au niveau du grêle provoquant des contractions des muscles lisses
- 90% de la sérotonine sérique est sécrétée par les cellules entéro-chromaffines de l'intestin grêle. Une tumeur carcinoïde entraîne une prolifération de cellules entéro-chromaffines et donc une hypersécrétion de sérotonine.
- Association avec des IMAO non sélectifs : risque de syndrome sérotoninergique très important (diarrhée, tachycardie, sueurs, confusion voire coma)
- Insuffisance rénale sévère : présence de récepteurs sérotoninergiques au niveau rénal, induisant une vasoconstriction.

### **3. Précautions d'emploi**

Il est nécessaire de tenir compte de certaines données :

- Attention à un possible syndrome sérotoninergique lors d'association avec divers médicaments (notamment antidépresseurs) : IMAO B, ISRS, ISRSNa, les imipraminiques ... Mais également le linésolide, les triptans, le lithium.
- Attention également à un possible syndrome de sevrage si le patient a dépassé les doses maximales conseillées et qu'il arrête brutalement le traitement.
- La présence de l'acide 5-hydroxyindoleacétique dans les urines (métabolite inactif) peut gêner certains tests nécessaires au diagnostic des tumeurs carcinoïdes.

## **B. *Mucuna pruriens***

### **1. Effets indésirables (78)**

Le *Mucuna* présente quelques effets indésirables, surtout liés au L-Dopa :

- Nausées, troubles gastro-intestinaux
- Possibles mouvements incontrôlés du corps (dyskinésies)
- Insomnie, cauchemars
- Maux de tête

- Possibles psychoses : confusion, agitation, hallucinations ... Ces cas de psychoses ont été recensés au Mozambique suite à une surconsommation de graines de *Mucuna pruriens*.(60)

## **2. Contre-indications (78,79)**

Le Mucuna est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Chez les schizophrènes : la L-Dopa aurait une action compétitive avec le traitement par neuroleptiques de la schizophrénie.
- Chez la femme enceinte par manque de données
- Chez la femme allaitante : la L-Dopa diminuant la production de prolactine, hormone responsable de la lactation
- Dans les cancers évolutifs surtout
  - o les mélanomes : la L-Dopa servant à la formation de mélanine.
  - o Les phéochromocytomes (tumeurs issues des cellules chromaffines de la médullo-surrénale ou extra-surrénale) : les phéochromocytes sécrètent des catécholamines lors de tumeurs.
  - o Cancers hépatiques ou insuffisance hépatique grave : la L-Dopa étant formée dans le foie à partir de la tyrosine.
- Association avec les IMAO non sélectifs et le méthylidopa afin d'éviter les risques de surdosage.

## **3. Précautions d'emploi**

Le Mucuna est à éviter ou à utiliser prudemment dans les cas suivants :

- Les maladies cardio-vasculaire : la L-Dopa provoquant des hypotensions orthostatiques d'où vertiges, malaises ... Plus rarement, elle peut provoquer de légers troubles du rythme.
- Le diabète : diminution du taux sanguin de sucre ce qui peut provoquer d'éventuelles hypoglycémies. Le Mucuna a en effet une indication dans le diabète. Le risque d'hypoglycémie étant non négligeable lors d'une anesthésie, il sera conseillé au patient d'arrêter la prise de Mucuna au moins deux semaines avant une chirurgie programmée.
- Les ulcères gastriques ou duodénaux : présence de récepteurs dopaminergiques dans le tractus digestif.

- Attention également aux interactions médicamenteuses : les antipsychotiques, les antidiabétiques, les antidépresseurs tricycliques, les anesthésiques ...

### C. Rhodiola rosea

#### 1. Effets indésirables (12,13)

La Rhodiola n'a présenté que très peu d'effets indésirables lors des études qui lui ont été consacrées. Il a été remarqué une possible agitation et irritabilité lors de doses inappropriées. Il est alors recommandé de commencer le traitement par des doses plus faibles et d'augmenter graduellement.

Il est également conseillé de prendre la Rhodiola le matin afin d'éviter des nuits agitées et une possible altération du sommeil lors des premières semaines d'utilisation.

#### 2. Contre-indications(66)

La Rhodiola est contre-indiquée dans les états d'excitation, mais également chez les bipolaires ayant tendance à développer des épisodes maniaques lors de la prise d'antidépresseurs ou de stimulants. Il est intéressant de rappeler ici que la Rhodiola n'est de toute façon conseillée que dans les états dépressifs à survenue récente.

La Rhodiola est également contre-indiquée par précaution chez la femme enceinte et la femme allaitante par manque d'études sur le sujet.

#### 3. Précautions d'emploi

A ce jour, il n'existe aucune interaction médicamenteuse, même si la Rhodiola potentialise les excitants.(66)

La Rhodiola ne présente pas de contre-indication majeure, ce qui la rend très intéressante par rapport au Millepertuis.

### **III. Conseils supplémentaires à l'officine**

Afin de bien conseiller un patient, il sera d'abord nécessaire de l'interroger sur la nature de ses symptômes et leurs conditions d'apparition afin de bien cerner le type de dépression (plutôt sérotoninergique auquel cas nous conseillerons le Griffonia, ou plutôt dopaminergique ce qui nous orientera vers le Mucuna) ainsi que la gravité de la pathologie (événement récent ou non). Nous rappelons que si le patient présente des symptômes depuis moins d'un mois, la plante associée sera la Rhodiola. Si au contraire, l'évènement déclencheur a eu lieu plus d'un mois avant, le choix d'association se portera sur le Millepertuis. Enfin, si le patient présente une contre-indication au Millepertuis, il est toujours possible d'associer le Griffonia et le Mucuna entre eux.

Lorsque ces informations capitales sont obtenues, il est important de questionner le patient sur son mode de vie, les éventuelles pathologies rencontrées, la prise de médicaments ...

Les EPS présentent en effet l'avantage d'être sans sucre et sans alcool, ce qui convient donc aux patients diabétiques, aux patients les plus jeunes, à ceux pour qui l'alcool n'est pas indiqué. Ils ont également l'avantage de pouvoir être mélangés en une seule préparation. La galénique respectant le totum de la plante, il en résulte une grande synergie d'action entre les divers composants. Enfin, la présence de glycérine apporte une saveur agréable à l'EPS. Par contre, les prises 2 fois par jour d'une galénique liquide peuvent être incompatibles avec le mode de vie de certains patients.

Les extraits secs sous forme de gélules sont beaucoup plus adaptés à un mode de vie nomade, surtout lorsque ces gélules ne nécessitent qu'une seule prise par jour pour certains laboratoires (notamment SIDN). Mais, si on veut obtenir de bons résultats, nous ne rappelons plus qu'il est fortement conseillé d'associer au moins deux plantes afin de garantir une bonne synergie d'action. Or, le Griffonia et le Mucuna sont rarement commercialisés sous forme de gélules. De plus, chez des patients qui prennent déjà d'autres médicaments, le fait de prendre encore 1 à 2 gélules supplémentaires est rédhibitoire.

Les EPS semblent donc être un critère de choix. Leur coût reste cependant plus conséquent.

# Conclusion

Presque 20 % des Français ont vécu ou vivront une dépression et 15 % des dépressifs iront jusqu'à la tentative d'autolyse. L'évolution chronique de la maladie ainsi que les coûts sociaux engendrés par la prise en charge des patients font de la dépression un véritable enjeu de santé publique.

La dépression est diagnostiquée grâce à des symptômes évocateurs : fatigue physique et psychique, anxiété, hypersensibilité émotionnelle, perte d'intérêt et de plaisir, faible estime de soi, troubles de l'appétit / du poids, idées de mort ... Ces symptômes ne sont que le reflet d'un déficit en neurotransmetteurs : sérotonine, dopamine et noradrénaline. Un trouble de l'anxiété subi pendant de longues périodes peut également affaiblir l'organisme et conduire à une dépression. En allothérapie, plusieurs classes d'antidépresseurs sont reconnues et couramment prescrites, mais elles présentent toutes de nombreux effets indésirables et contre-indications.

C'est pourquoi il est intéressant pour les professionnels de santé de conseiller dans un premier temps l'usage de la phytothérapie. En plus du Millepertuis, qui présente de nombreuses interactions et contre-indications médicamenteuses, trois nouvelles plantes émergent dans le traitement de la dépression légère à modérée.

*Griffonia simplicifolia* est un arbuste sarmenteux de la famille des Fabacées. Cette plante est surtout décrite en médecine d'Afrique équatoriale. Sa graine peut renfermer entre 6 et 14 % de 5-HTP, précurseur de la sérotonine. Les études menées chez les patients dépressifs ont mis en évidence l'intérêt des précurseurs de la sérotonine dans le traitement de la dépression. De plus, aucun effet indésirable grave n'a été recensé. Il serait cependant intéressant de s'intéresser à la décarboxylation du 5-HTP avant son arrivée au cerveau, afin de potentialiser ses effets. La réalisation d'études sur la plante elle-même, et non uniquement sur le 5-HTP synthétique, pourrait se révéler très intéressante et permettrait sans doute de préciser la place de *Griffonia* dans l'arsenal thérapeutique de la dépression. Les contre-indications du *Griffonia* découlent des mécanismes d'action de la sérotonine.

*Mucuna pruriens* est une liane grimpante populaire dans la médecine ayurvédique. Sa graine renferme environ 6% de L-Dopa, précurseur de la dopamine. Le *Mucuna* était utilisé depuis

quelques années chez les patients Parkinsoniens, lesquels présentent une forte prédisposition à la dépression du fait de leur déficit en dopamine. C'est pourquoi pratiquement toutes les études menées l'ont été sur des patients atteints de la maladie de Parkinson. Chez ces patients, le Mucuna a amélioré le syndrome dépressif, tout en ne présentant aucun effet indésirable grave (ce qui n'était pas le cas de la lévodopa synthétique). Des études complémentaires seraient fortement recommandées afin de prouver sans aucun biais l'efficacité du Mucuna chez des patients dépressifs sans autre comorbidité. Les contre-indications du Mucuna sont directement imputables aux différents mécanismes d'action de la dopamine.

*Rhodiola rosea* est une plante vivace que les Russes ont longuement étudiée pendant la guerre froide. Ses racines lui confèrent ses propriétés adaptogéniques, c'est-à-dire qu'elles aident l'organisme à résister au stress chronique. De plus, la Rhodiola inhibe la dégradation des neurotransmetteurs, en particulier celle de la sérotonine, ce qui potentialise leurs effets. Pour que la Rhodiola soit efficace, ses racines doivent contenir au moins 1 % de salidroside et 3 % de rosavines (rosavine, rosine, rosarine). Les études ont prouvé une efficacité de la Rhodiola dans les troubles généralisés de l'anxiété. De plus, nous avons un recul de quelques années sur le conseil pharmaceutique de Rhodiola, qui semble faire ses preuves. Mais il ne faut pas négliger que ces études présentaient quelques biais : faible échantillon de patients, pas de comparaison à un placebo, étude ouverte (ce qui pourrait avoir un effet placebo sur les patients). Il serait donc judicieux d'effectuer des recherches supplémentaires. Cependant, la Rhodiola présente l'avantage de n'avoir aucun effet indésirable, et de n'être contre-indiquée que dans les états d'excitation psychique.

Pour ce qui est du conseil pharmaceutique associé à la délivrance de ces plantes, il est fortement recommandé d'associer ces dernières entre elles afin d'apporter une synergie d'action. Il est nécessaire pour le professionnel de santé de questionner son patient sur la nature de ses symptômes et les conditions de leur survenue. Lorsque la dépression est déjà plus ou moins installée (survenue supérieure à un mois), le Millepertuis sera associé au Griffonia ou au Mucuna selon la nature de la dépression (sérotoninergique ou dopaminergique). Si le Millepertuis est contre-indiqué, il est possible d'associer Griffonia et Mucuna. Si la survenue est récente (moins d'un mois), alors la Rhodiola sera associée de la même façon à Griffonia ou Mucuna. Les formes d'EPS présenteront un certain avantage par rapport aux gélules d'extraits de plante, mais leur coût est un peu plus conséquent.

Ce travail a permis d'étudier trois plantes aux origines et modes d'action différents. Il semblait intéressant de pouvoir trouver une alternative au Millepertuis. Nous avons alors découvert d'éventuelles associations. Nous connaissons cependant nos limites au comptoir : si la dépression semble trop sévère pour être traitée sur conseil, le patient sera bien entendu redirigé vers un médecin.

# Bibliographie

1. Guignard J-L, Dupont F, Pelt J-M. Botanique : Systématique moléculaire. Édition : 13e. Editions Masson; 2004. 283 p.
2. Domaina. Les différents types d'ovules chez les Angiospermes [Internet]. Wikipédia. 2014 [cité 16 oct 2014]. Disponible sur: [http://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Ovule\\_\(botanique\)&oldid=105083379](http://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Ovule_(botanique)&oldid=105083379)
3. Institut Européen des Substances Végétales. Le Griffonia. 2011.
4. Schmelzer GH, Gurib-Fakim A, Arroo R. Ressources végétales de l'Afrique tropicale: Plantes médicinales. PROTA. Lemmens & Oyen; 2008. 871 p.
5. Bioresources International. Graine de *Griffonia simplicifolia* [Internet]. Bioresources International. 2005 [cité 16 oct 2014]. Disponible sur: [http://www.miraculin.com/griffonia\\_sheet.htm](http://www.miraculin.com/griffonia_sheet.htm)
6. Elliott B. The Royal Horticultural Society Pocket Diary. Frances Lincoln; 2004. 112 p.
7. Shobha R. Gousse de *Mucuna pruriens* [Internet]. 2007 [cité 15 oct 2014]. Disponible sur: <http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Mucuna-pruriens-fruit.jpg>
8. Shrestha K. Graine de *Mucuna pruriens* [Internet]. Annotated checklist of the flowering plants of Nepal. [cité 16 oct 2014]. Disponible sur: [http://www.efloras.org/object\\_page.aspx?object\\_id=45499&flora\\_id=110](http://www.efloras.org/object_page.aspx?object_id=45499&flora_id=110)
9. FOURNET J. Répartition géographique de *Mucuna pruriens* dans les Antilles françaises [Internet]. [cité 15 oct 2014]. Disponible sur: <http://www.tela-botanica.org/bdtxa-nn-6840-synthese>
10. Mouglin N. L'orpin rose : de son utilisation traditionnelle vers un avenir thérapeutique. [Nancy]: Henri Poincaré - Nancy I; 2011.
11. Schwabe Pharma. Rhizomes de *Rhodiola rosea* [Internet]. Schwabe Pharma AG, Küssnacht a. R. 2013 [cité 16 oct 2014]. Disponible sur: <http://www.schwabepharma.ch/fr/services/phototheque.asp>
12. Institut Européen des Substances Végétales. La Rhodiola. 2012.
13. Larive O. Etude d'une plante adaptogène : *Rhodiola rosea*. 2008.

14. Julve P. Répartition géographique de *Rhodiola rosea* sur le territoire français. [Internet]. [cité 15 oct 2014]. Disponible sur: <http://www.tela-botanica.org/bdtfx-nn-62323-repartition>
15. Shikimate pathway database. Formation du noyau aromatique par condensation d'un sucre et de PEP [Internet]. Shikimate pathway database. [cité 16 oct 2014]. Disponible sur: <http://lsbzix.rc.unesp.br/skpdb/shikimate.html>
16. Horton, Moran, Ochs, Rawn, Scrimgeour. Principe de Biochimie. DeBoeck Université. 1994. 742 p.
17. Peigné E. Contribution à l'étude de *Griffonia simplicifolia*. [Lyon]: Claude Bernard - Lyon I; 2005.
18. Fournier B. Utilisations actuelles de *Griffonia simplicifolia*. [Paris]: Paris Descartes; 2010.
19. Goldstein IJ. Lectins from *Griffonia simplicifolia* seeds. J Biosci. 1983;5:65-71.
20. Maeda H, Yoo H, Dudareva N. Prephenate aminotransferase directs plant phenylalanine biosynthesis via arogenate. Nat Chem Biol. janv 2011;7(1):19-21.
21. Volk D. Synthèse de la tyrosine et de la phenylalanine à partir du chorismate [Internet]. Citizendium : the Citizens' Compendium. 2008 [cité 16 oct 2014]. Disponible sur: [http://en.citizendium.org/wiki/File:Chorismate\\_to\\_PHE\\_TYR.jpg](http://en.citizendium.org/wiki/File:Chorismate_to_PHE_TYR.jpg)
22. Premila MS. Ayurvedic Herbs: A Clinical Guide to the Healing Plants of Traditional Indian Medicine. Routledge; 2006. 390 p.
23. Misra L, Wagner H. Extraction of bioactive principles from *Mucuna pruriens* seeds. Indian J Biochem Biophys. févr 2007;44(1):56-60.
24. Misra L, Wagner H. Alkaloidal constituents of *Mucuna pruriens* seeds. Phytochemistry. sept 2004;65(18):2565-7.
25. Gibson F. The elusive branch-point compound of aromatic amino acid biosynthesis. Trends Biochem Sci. janv 1999;24(1):36-8.
26. Kelly GS. *Rhodiola rosea*: a possible plant adaptogen. Altern Med Rev J Clin Ther. juin 2001;6(3):293-302.
27. Astier J-F. *Rhodiola rosea* : les secrets du meilleur anti-stress enfin dévoilés. Broché. Foix; 2010. 72 p.
28. Perfumi M, Mattioli L. Adaptogenic and central nervous system effects of single doses of 3% rosavin and 1% salidroside *Rhodiola rosea* L. extract in mice. Phytother Res PTR. janv 2007;21(1):37-43.
29. Briffault X, Caria A, Finkelstein C, Herique A, Nuss P, Terra J-L, et al. La dépression : en savoir plus pour en sortir. INPES - Ministère de la Santé; 2007.

30. Konne C. La dépression : Physiopathologie, Prise en charge, rôle du pharmacien d'officine dans le suivi du patient dépressif. [Nancy]: Henri Poincaré - Nancy I; 2012.
31. Landry Y, Gies J-P. Pharmacologie : Des cibles vers l'indication thérapeutique. Édition : 2e édition. Paris: Dunod; 2009. 529 p.
32. Murphy M, Cowan R. Blueprints Psychiatry. Lippincott Williams & Wilkins; 2009. 168 p.
33. Periault A. Bien-être mental - A quoi sert la dopamine ? [Internet]. 2010 [cité 16 oct 2014]. Disponible sur: <http://www.lanutrition.fr/a-quoi-sert-la-dopamine.html>
34. Lemke MR, Fuchs G, Gemende I, Herting B, Oehlwein C, Reichmann H, et al. Depression and Parkinson's disease. J Neurol. 1 sept 2004;251(6):vi24-7.
35. Nephron. Localisation du locus coeruleus [Internet]. [object XrayWrapper [object HTMLTableCellElement]] [cité 16 oct 2014]. Disponible sur: [http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Locus\\_ceruleus\\_-\\_intermed\\_mag.jpg](http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Locus_ceruleus_-_intermed_mag.jpg)
36. Kleftaras G, Diovouniotou N. La dépression : approche cognitive et comportementale. Paris: Editions L'Harmattan; 2004. 260 p.
37. Brown GW, Harris TO, Hepworth C. Life events and endogenous depression. A puzzle reexamined. Arch Gen Psychiatry. juill 1994;51(7):525-34.
38. Page CP. Pharmacologie intégrée. De Boeck Supérieur; 1999. 622 p.
39. Dorosz P, Durand DV, Jeune CL. Guide pratique des médicaments 2013. Édition : 32e édition. Paris: Maloine; 2012. 1905 p.
40. Cercle Stress Info. STRESS INFO : Tout connaître sur le stress (causes, mécanismes, conséquences, traitements,...) [Internet]. 2008 [cité 16 oct 2014]. Disponible sur: [http://www.stress-info.info/mecanismes\\_du\\_stress\\_084.htm](http://www.stress-info.info/mecanismes_du_stress_084.htm)
41. Allain P. Pharmacorama - Sérotonine [Internet]. Pharmacorama - Sérotonine. 2008 [cité 26 oct 2014]. Disponible sur: <http://www.pharmacorama.com/Rubriques/Output/Serotoninea2.php>
42. Meyers S. Use of neurotransmitter precursors for treatment of depression. Altern Med Rev J Clin Ther. févr 2000;5(1):64-71.
43. Young SN, Gauthier S. Effect of tryptophan administration on tryptophan, 5-hydroxyindoleacetic acid and indoleacetic acid in human lumbar and cisternal cerebrospinal fluid. J Neurol Neurosurg Psychiatry. avr 1981;44(4):323-8.
44. Birdsall TC. 5-Hydroxytryptophan: a clinically-effective serotonin precursor. Altern Med Rev J Clin Ther. août 1998;3(4):271-80.
45. Van Praag HM, Korf J, Dols LC, Schut T. A pilot study of the predictive value of the probenecid test in application of 5-hydroxytryptophan as antidepressant. Psychopharmacologia. 1972;25(1):14-21.

46. Van Praag HM. Central monoamine metabolism in depressions. I. Serotonin and related compounds. *Compr Psychiatry*. janv 1980;21(1):30-43.
47. Van Praag HM. Management of depression with serotonin precursors. *Biol Psychiatry*. mars 1981;16(3):291-310.
48. Von SANO T. L-5-Hydroxytryptophan-(L-5-HTP) Therapie\*. *Psychiatry Clin Neurosci*. 1 mars 1972;26(1):7-17.
49. Takahashi S, Kondo H, Kato N. Effect of l-5-hydroxytryptophan on brain monoamine metabolism and evaluation of its clinical effect in depressed patients. *J Psychiatr Res*. nov 1975;12(3):177-87.
50. Nakajima T, Kudo Y, Kaneko Z. Clinical evaluation of 5-hydroxy-L-tryptophan as an antidepressant drug. *Folia Psychiatr Neurol Jpn*. 1978;32(2):223-30.
51. Angst J, Woggon B, Schoepf J. The treatment of depression with L-5-hydroxytryptophan versus imipramine. Results of two open and one double-blind study. *Arch Für Psychiatr Nervenkrankh*. 11 oct 1977;224(2):175-86.
52. Zmilacher K, Battegay R, Gastpar M. L-5-hydroxytryptophan alone and in combination with a peripheral decarboxylase inhibitor in the treatment of depression. *Neuropsychobiology*. 1988;20(1):28-35.
53. Pöldinger W, Calanchini B, Schwarz W. A functional-dimensional approach to depression: serotonin deficiency as a target syndrome in a comparison of 5-hydroxytryptophan and fluvoxamine. *Psychopathology*. 1991;24(2):53-81.
54. Thomson J, Rankin H, Ashcroft GW, Yates CM, McQueen JK, Cummings SW. The treatment of depression in general practice: a comparison of L-tryptophan, amitriptyline, and a combination of L-tryptophan and amitriptyline with placebo. *Psychol Med*. nov 1982;12(4):741-51.
55. Beckmann H, Kasper S. Serotonin precursors as antidepressive agents : a review. *Fortschr Neurol Psychiatr*. mai 1983;51(5):176-82.
56. Byerley WF, Judd LL, Reimherr FW, Grosser BI. 5-Hydroxytryptophan: a review of its antidepressant efficacy and adverse effects. *J Clin Psychopharmacol*. juin 1987;7(3):127-37.
57. Roy A, Pickar D, Linnoila M, Potter WZ. Plasma norepinephrine level in affective disorders. Relationship to melancholia. *Arch Gen Psychiatry*. déc 1985;42(12):1181-5.
58. Pitchot W, Scantamburlo G, Anseau M. Dopamine et dépression : le neurotransmetteur oublié. *Rev Med Liege*. 2008;(63).
59. Eskow Jaunarajs KL, Angoa-Perez M, Kuhn DM, Bishop C. Potential mechanisms underlying anxiety and depression in Parkinson's disease: consequences of l-DOPA treatment. *Neurosci Biobehav Rev*. janv 2011;35(3):556-64.
60. Latté K. *Mucuna pruriens* (L.) DC. Die Juckbohne. *Zitschrift für Phytotherapie*; 2008.

61. Van Diermen D, Marston A, Bravo J, Reist M, Carrupt P, Hostettmann K. Inhibition of monoamine oxidase and acetylcholinesterase by *Rhodiola rosea* L. *Planta Med* [Internet]. juill 2008 [cité 15 oct 2014];74(09). Disponible sur: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0028-1084200>
62. Laboratoire Pileje. Initiation à la phytothérapie clinique individualisée [Internet]. 2014 mai [cité 26 oct 2014]; Chavannes de Bogis. Disponible sur: <http://fr.slideshare.net/Phytolis/initiation-la-phytothrapie-clinique-individualise>
63. Brown RP, Gerbarg PL, Ramazanov Z. *Rhodiola rosea* : A Phytomedicinal Overview. 2002;(56):40-52.
64. Bystritsky A, Kerwin L, Feusner JD. A pilot study of *Rhodiola rosea* (Rhodax) for generalized anxiety disorder (GAD). *J Altern Complement Med N Y N*. mars 2008;14(2):175-80.
65. Panossian A, Wikman G, Sarris J. Rosenroot (*Rhodiola rosea*): traditional use, chemical composition, pharmacology and clinical efficacy. *Phytomedicine Int J Phytother Phytopharm*. juin 2010;17(7):481-93.
66. Ross SM. *Rhodiola rosea* (SHR-5), Part 2: A Standardized Extract of *Rhodiola rosea* Is Shown to Be Effective in the Treatment of Mild to Moderate Depression. *Holist Nurs Pract*. 28(3):217-21.
67. François D. Le millepertuis : De la plante au médicament, usages traditionnels et interactions médicamenteuses. [Nancy]: Henri Poincaré - Nancy I; 2010.
68. Catou331. Photo : millepertuis commun [Internet]. Visoflora. [cité 16 oct 2014]. Disponible sur: <http://www.visoflora.com/photos-nature/photo-grand-millepertuis-commun.html>
69. Laboratoire Phytoprevent. Les Extraits fluides de Plantes fraîches Standardisés. Powerpoint présenté à; 2011.
70. IESV, laboratoire Phytoprevent. Nouvelles Perspectives De Prise En Charge Dans Le Stress [Internet]. 2009 [cité 26 oct 2014]. Disponible sur: <http://pdfmanual24.com/nouvelles-perspectives-de-prise-en-charge-dans-le-stress/>
71. Dr Lorrain E. La Phytothérapie comme alternative thérapeutique [Internet]. 2014 mai [cité 26 oct 2014]; Chavannes de Bogis. Disponible sur: <http://fr.slideshare.net/Phytolis/la-phytothrapie-comme-alternative-thrapeutique>
72. Institut Européen des Substances Végétales. Formulaire d'aide à la prescription et caractéristiques des plantes. Institut Européen des Substances Végétales; 2011.
73. Arkopharma. ARKOGELULES, UN SAVOIR-FAIRE [Internet]. Arkogelules.fr. 2013 [cité 24 oct 2014]. Disponible sur: <http://www.arkogelules.fr/actualites/arkogelules-un-savoir-faire>
74. Arkopharma. Rhodiorelax [Internet]. Arkogelules.fr. 2013 [cité 24 oct 2014]. Disponible sur: <http://www.arkogelules.fr/produits/arkogelules-rhodiorelax>

75. Laboratoire Pierre Fabre. Le savoir-faire Pierre Fabre [Internet]. Naturactive. 2013 [cité 24 oct 2014]. Disponible sur: <http://www.naturactive.fr/le-savoir-faire-pierre-fabre>
76. Laboratoire Pierre Fabre. Elusanes Rhodiola [Internet]. Naturactive. 2013 [cité 24 oct 2014]. Disponible sur: <http://www.naturactive.fr/elusanes-rhodiola>
77. Laboratoire SIDN. S.I.D.Nutrition - LA TRADITION MAITRISEE [Internet]. SID Nutrition. 2014 [cité 24 oct 2014]. Disponible sur: <http://www.sidnsante.com/innovation.html>
78. Institut Européen des Substances Végétales. Le Mucuna. IESV; 2011.
79. Pr Duron F. Cours endocrinologie Jussieu - Les causes surrénaliennes d'HTA. Faculté de médecine Pierre et Marie Curie; 2006.



DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 19 décembre 2014

<p align="center"><b>DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</b></p> <p>présenté par : Xavière ESPITALIER</p> <p><u>Sujet</u> : Intérêt de <i>Griffonia simplicifolia</i>, <i>Mucuna pruriens</i> et <i>Rhodiola rosea</i> dans le traitement de la dépression</p> <p><u>Jury</u> :</p> <p>Président : Mme LAURAIN-MATTAR Dominique, Professeur Directeur : Mme. LAURAIN-MATTAR Dominique, Professeur Juges : M. HENRY Max, Professeur M. SONNTAG Jean-Claude, Pharmacien Mme BECKER Marie-Christine, Pharmacien</p>	<p align="center">Vu, Nancy, le 19/11/2014</p> <p align="center"></p> <p align="center">Le Président du Jury      Directeur de Thèse</p> <p align="center">M. D. LAURAIN M. MATTAR</p>
<p align="center">Vu et approuvé, Nancy, le 25.11.2014</p> <p align="center">Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center"></p> <p align="center">Francine PAULUS</p>	<p align="center">Vu, Nancy, le - 8 DEC. 2014</p> <p align="center">Le Président de l'Université de Lorraine,</p> <p align="center"></p> <p align="center">Pierre MUTZENHARDT</p> <p align="center">N° d'enregistrement : 6786</p>

N° d'identification :

**TITRE**

**INTERET DE *GRIFFONIA SIMPLICIFOLIA*, *MUCUNA PRURIENS* ET *RHODIOLA ROSEA* DANS LE TRAITEMENT DE LA DEPRESSION**

**Thèse soutenue le 19 décembre 2014**

**Par Xavière ESPITALIER**

**RESUME :**

*Griffonia simplicifolia* est un arbuste d'origine africaine dont les graines sont exploitées pour leur teneur en 5-HTP, précurseur de la sérotonine. *Mucuna pruriens* est une liane reconnue dans la médecine ayurvédique pour l'utilisation de ses graines, riches en L-Dopa précurseur de la dopamine. Enfin, *Rhodiola rosea* est une plante adaptogène utilisée par les Russes depuis la guerre froide. Chacune de ces plantes présente une alternative à l'utilisation du Millepertuis dans le traitement de la dépression.

L'intérêt pour ces trois plantes grandit d'autant plus que le Millepertuis présente énormément d'interactions et de contre-indications. Plusieurs laboratoires pharmaceutiques commercialisent des compléments alimentaires à base de ces trois plantes, certains préconisant de les associer entre elles.

A une époque où la dépression et les troubles généralisés de l'anxiété responsables d'un stress chronique sont un véritable problème de santé publique et où les scandales pharmaceutiques fragilisent la confiance de nos patients, la phytothérapie trouve naturellement sa place dans le conseil pharmaceutique.

**MOTS CLES :**

- *Rhodiola rosea*
- *Griffonia simplicifolia*
- *Mucuna pruriens*
- Adaptogène
- 5-HTP
- L-DOPA
- Dépression
- Phytothérapie

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
<b><u>Professeur Dominique LAURAIN-MATTAR</u></b>	<b><u>Laboratoire de Pharmacognosie Faculté de Pharmacie de Nancy</u></b>	Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/> Thème <input type="checkbox"/>

**Thèmes**

1 – Sciences fondamentales  
3 – Médicament  
5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement  
4 – Alimentation – Nutrition  
6 – Pratique professionnelle