

Évaluation d'un extrait hydro-alcoolique de *Crocus sativus* L. comparativement à la fluoxétine dans le traitement de la dépression légère à modérée : essai pilote randomisé en double aveugle

A.A. Noorbala^a, S. Akhondzadeh^{a,*}, N. Tahmacebi-Pour^a, A.H. Jamshidi^b

^a Centre de recherche psychiatrique, Hôpital Roozbeh, Université de sciences médicales de Téhéran, South Kargar Avenue, Téhéran 13337, Iran

^b École supérieure de pharmacie, Université de sciences médicales de Téhéran, Téhéran, Iran

Reçu le 28 mai 2004 ; reçu après révision le 29 septembre 2004 ; accepté le 10 novembre 2004

Mis en ligne le 6 janvier 2005

Résumé

Les troubles dépressifs sont très fréquents en pratique clinique, sachant qu'environ 11,3 % des adultes présentent ce type de troubles au cours d'une année donnée. Le safran est l'épice la plus onéreuse au monde et, outre ses bénéfices reconnus en qualité d'additif alimentaire, de récentes études indiquent que le safran présente plusieurs propriétés thérapeutiques. Il est utilisé pour traiter la dépression dans la médecine traditionnelle perse. Notre objectif était de comparer l'efficacité d'un extrait hydro-alcoolique de *Crocus sativus* (stigmates) à la fluoxétine pour le traitement de la dépression légère à modérée dans le cadre d'un essai randomisé en double aveugle d'une durée de 6 semaines. Quarante patients ambulatoires répondant aux critères du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, quatrième édition, pour la dépression majeure sur la base de l'entretien clinique structuré selon le DSM-IV, et atteints de dépression légère à modérée, ont participé à l'essai. Dans cet essai randomisé, monocentrique et mené en double aveugle, les patients ont été affectés par randomisation dans deux groupes pour recevoir soit du safran en gélules à raison de 30 mg/jour en deux prises quotidiennes (Groupe 1), soit de la fluoxétine en gélules à raison de 20 mg/jour en deux prises quotidiennes (Groupe 2), au cours d'une étude sur 6 semaines. À cette posologie, le safran a montré une efficacité similaire à celle de la fluoxétine dans le traitement de la dépression légère à modérée ($F = 0,13$, $dll = 1$, $P = 0,71$). Il n'a pas été observé de différences significatives entre les deux groupes en termes d'effets secondaires. Les résultats de cette étude indiquent l'efficacité du *Crocus sativus* dans le traitement de la dépression légère à modérée. Un essai clinique à grande échelle est justifié.

© 2004 Elsevier Ireland Ltd. Tous droits réservés.

Mots clefs : *Crocus sativus* ; Dépression ; Fluoxétine ; Phytothérapie ; Safran ; Stigmates

1. Introduction

La dépression, qui serait causée par des modifications biochimiques dans le cerveau, est une pathologie courante chez l'adulte. Ce trouble affectif touche à tout moment environ 5 % de la population adulte des États-Unis (Judd, 1995). Selon la définition de l'Association américaine de psychiatrie, la dépression est un trouble hétérogène qui se manifeste souvent par des symptômes d'ordre psychologique, comportemental et physiologique (Association américaine de psychiatrie, 1994). L'apparition des premiers antidépresseurs, les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) et les antidépresseurs tricycliques (ATC) dans les années 1950 et 1960 constitue

une avancée spectaculaire dans la prise en charge clinique de la dépression. Le développement ultérieur des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et de la venlafaxine, un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, au cours des quinze dernières années a fortement amélioré le traitement de la dépression, en offrant aux patients des médicaments aussi efficaces que les agents de générations antérieures, mais généralement mieux tolérés et moins dangereux en cas de surdosage. L'arrivée des antidépresseurs atypiques, tels que le bupropion, la néfazadone et la mirtazapine, a sensiblement enrichi la pharmacopée prescrite pour la dépression (Donoghue et Tylee, 1996 ; Mac Donald, 1997). Parallèlement aux recherches portant sur la neurobiologie de la dépression, il s'avère indispensable de chercher à améliorer les résultats cliniques obtenus par les patients. Près d'un tiers des patients ne retirent aucun bénéfice réel de leur traitement et un tiers des patients ne guérissent pas complètement, selon les

* Auteur correspondant Tél. : +98 21 8283124 ; fax : +98 21 5419113.

Adresse e-mail : s.akhondzadeh@neda.net (S. Akhondzadeh).

résultats d'un essai mené sur une monothérapie initiale avec un antidépresseur. La résistance au traitement reste donc un problème de taille et l'objectif du traitement doit être la rémission complète, au-delà d'une simple amélioration des symptômes (Richelson, 1994 ; Demyttenaere, 1997). Certains extraits de plantes comptent parmi les sources les plus intéressantes de nouveaux médicaments et ont permis d'obtenir des résultats prometteurs dans le traitement de la dépression (Ernst, 1995 ; De Smet et Nolen, 1996). En tant que plante thérapeutique, le safran (*Crocus sativus* L., qui fait partie de la famille des iridacées) est considéré comme un excellent remède pour les problèmes d'estomac ; réputé pour ses effets antispasmodiques, il aide à la digestion et stimule l'appétit. Il soulage également les coliques néphrétiques, atténue les maux de ventre et réduit les tensions. Dans la médecine traditionnelle perse, il est utilisé pour traiter la dépression. De récentes études font état de son pouvoir anti-cancéreux ainsi que de ses bienfaits sur la mémoire (Rios et coll., 1996 ; Abe et Saito, 2000 ; Karimi et coll., 2001 ; Abdullaev, 2002 ; Hosseinzadeh et Younesi, 2002). De nombreux ouvrages persans traitant des plantes médicinales mentionnent son effet antidépresseur, cependant aucun document n'est basé sur des données probantes. Notre objectif était de comparer l'efficacité du safran à la fluoxétine dans le traitement de la dépression légère à modérée dans le cadre d'un essai randomisé en double aveugle d'une durée de 6 semaines.

2. Méthodes

Il s'agissait d'un essai clinique randomisé et mené en double aveugle d'une durée de 6 semaines. La recherche a été menée dans la clinique ambulatoire de l'Hôpital psychiatrique de Roozbeh, Université de sciences médicales de Téhéran (Iran), entre janvier 2002 et mars 2004.

2.1. Patients

Quarante patients adultes ambulatoires répondant aux critères du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, quatrième édition (DSM-IV) (Association américaine de psychiatrie, 1994) pour la dépression majeure sur la base de l'entretien clinique structuré selon le DSM-IV, ont participé à l'essai. Les patients présentaient un score d'au moins 18 sur l'Échelle de dépression de Hamilton (HAM-D) à 17 items (Hamilton, 1960). Les participants envisagés présentant les diagnostics DSM-IV suivants ont été exclus : présence de troubles cognitifs au cours de l'année écoulée ; présence ou antécédents de troubles bipolaires, de schizophrénie ou de troubles de la personnalité schizoïde. Les patients ne devaient pas avoir été traités par psychotropes durant 4 semaines au moins avant leur inclusion dans l'étude. Les patients sélectionnés devaient se situer dans une tranche d'âge comprise entre 18 et 55 ans. La dépression étant une pathologie grave et potentiellement mortelle et les participants étant des patients ambulatoires, d'importantes mesures de protection s'imposaient. Les patients ont été exclus s'ils présentaient des risques significatifs de suicide à tout moment durant leur

participation à l'étude. Les personnes ayant un score supérieur à deux sur l'item suicide de l'échelle HAM-D, ou jugées présenter des idées suicidaires sérieuses ou un quelconque comportement à risque, de l'avis d'un investigateur, ont été exclues. En outre, toute dégradation cliniquement significative de l'état du sujet entraînait son exclusion. Les personnes ayant quitté l'étude avant son terme se sont vu proposer immédiatement une alternative et une prise en charge conventionnelle. Les femmes enceintes ou sans moyen de contraception médicalement acceptables ont été exclues. L'essai a été mené à bien conformément à la Déclaration de Helsinki et ses révisions ultérieures et a été approuvé par le Comité d'éthique de l'Université de sciences médicales et du Centre de recherche psychiatrique de Téhéran. Des consentements éclairés écrits ont été recueillis avant l'inclusion des sujets dans l'étude.

2.2. Préparation des gélules de safran

Le safran qui a été utilisé dans cette étude a été fourni par Novin Zaferan Co. (Mashhad, Iran) et identifié par le Département de la culture et du développement de l'Institut des plantes médicinales de Téhéran en Iran. Les parties de *Crocus sativus* qui sont utilisées comme additif et comme produit de phytothérapie sont les stigmates. L'extrait de stigmates a été préparé comme suit : 120 g de stigmates séchés et broyés ont été utilisés pour élaborer l'extrait à l'aide de 1 800 ml d'éthanol (80 %) dans le cadre d'une procédure de percolation en trois étapes, puis l'extrait éthanolique a été séché par évaporation à une température comprise entre 35 et 40 °C. Chaque gélule contenait l'extrait sec de safran (15 mg), du lactose (agent de charge), du stéarate de magnésium (agent lubrifiant) et du glycolate d'amidon sodique (agent désintégrant). La dose de chaque gélule a été calculée sur la base d'une étude chez l'animal (Karimi et coll., 2001). L'extrait a été standardisé en safran. Chaque gélule contenait 0,30 à 0,35 mg de safran.

2.3 Plan de l'étude

Les patients ont fait l'objet d'une évaluation clinique standard qui prévoyait une évaluation psychiatrique, un entretien diagnostique structuré et le recueil des antécédents médicaux. Les patients ont été randomisés pour recevoir des gélules de safran ou de fluoxétine selon un rapport 1:1 à l'aide d'un code généré par ordinateur. Les affectations ont été conservées dans des enveloppes opaques fermées jusqu'au moment de la répartition. Le processus de randomisation et de répartition a été élaboré par le pharmacien de l'Hôpital Roozbeh. Dans cet essai monocentrique en double aveugle, les patients ont été affectés par randomisation à deux groupes recevant soit du safran en gélules à raison de 30 mg/jour en deux prises quotidiennes (Groupe 1), soit de la fluoxétine en gélules à raison de 20 mg/jour en deux prises quotidiennes (Groupe 2), au cours d'une étude sur 6 semaines. Les patients ont été évalués par un interne de psychiatrie en troisième année à l'inclusion et après 1, 2, 4 et 6 semaines de traitement. Le principal critère d'évaluation était l'échelle HAM-D à 17 items. L'évaluateur s'est appuyé sur les instructions

standardisées d'utilisation de l'échelle HAM-D. La baisse moyenne du score HAM-D par rapport à l'inclusion a été utilisée comme principal critère d'évaluation de la réponse de la dépression au traitement. Tout au long de l'étude, l'aveugle a été maintenu pour la personne qui administrait les traitements, l'évaluateur et les patients. Aucune différence significative n'a été identifiée entre les patients aléatoirement affectés au Groupe 1 ou 2 s'agissant des données démographiques de base, y compris en termes d'âge et de sexe (Tableau 1). Trente-huit patients ont mené l'essai à bien. Seul un patient est sorti de l'étude dans chacun des deux groupes (safran/fluoxétine). Aucune différence significative n'a donc été relevée entre les deux groupes en termes de sortie d'étude ($P = 1,51$).

Tableau 1
Données initiales des participants

	Groupe Safran	Groupe Fluoxétine
Femmes	9	11
Hommes	11	9
Âge (Moyenne \pm écart-type) (années)	37,30 \pm 8,56	36,5 \pm 7,27

Tableau 2
Les complications cliniques et effets secondaires ont été rapportés en nombre par groupe

Effets secondaires	Safran	Fluoxétine	P
Anxiété	3	6	0,45
Diminution de l'appétit	2	5	0,40
Augmentation de l'appétit	5	2	0,40
Sédation	1	0	1,00
Nausées	2	4	0,66
Céphalées	3	6	0,45
Troubles sexuels	0	4	0,10
Tremblements	0	4	0,10
Sudation	0	3	0,23

2.4. Effets secondaires

Les effets secondaires ont été systématiquement consignés tout au long de l'étude et ont été évalués à l'aide d'une liste de contrôle appliquée par un interne de psychiatrie les jours 3, 7, 14, 21, 28 et 42 (Tableau 2).

2.5. Analyse statistique

Une analyse de variance à deux facteurs sur mesures répétées (interaction temps-traitement) a été appliquée. Les facteurs considérés étaient les deux groupes en tant que facteur inter-sujets (groupe) et les cinq mesures hebdomadaires effectuées durant le traitement en tant que facteur intra-sujets (temps). Cette analyse a été effectuée pour les scores totaux de l'échelle HAM-D. En outre, une analyse de variance à un facteur sur mesures répétées associée à un test post-hoc bilatéral de comparaison de moyennes de Tukey a été appliquée à la variation des scores HAM-D par rapport aux valeurs initiales dans chacun des groupes. Pour comparer les deux groupes à l'inclusion et les résultats obtenus par les deux groupes à la fin de l'étude, un test t de Student non apparié avec une valeur P bilatérale a été utilisé. Les résultats sont présentés en tant que moyenne \pm erreur type de la moyenne (ETM). Les différences ont été jugées significatives en présence d'une valeur $P < 0,05$. Pour comparer les données démographiques et la fréquence des effets secondaires entre les protocoles, le test exact de Fisher (bilatéral) a été appliqué. En considérant des valeurs α de 0,05 et β de 0,2, une différence finale entre les deux groupes d'au moins cinq points dans les scores totaux de l'échelle HAM-D pour un effet cliniquement détectable, une valeur S de 5 et une puissance de 80 %, l'effectif nécessaire calculé était d'au moins 15 sujets dans chaque groupe. Une analyse en intention de traiter (ITT) associée à une méthode de report de la dernière observation a été mise en œuvre.

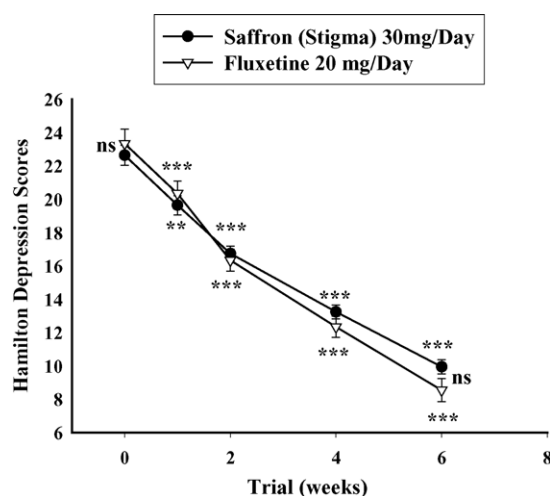


Fig. 1. Scores moyens \pm ETM des deux groupes de patients sur l'Échelle de dépression de Hamilton. (ns) Non-significatif; (**) $P < 0,01$ et (***) $P < 0,001$. Les symboles horizontaux (** et ***) ont été utilisés pour exprimer une différence statistiquement significative par rapport à la valeur respective à l'inclusion et « ns » a été utilisé pour les comparaisons entre groupes.

3. Les résultats

3.1. Efficacité : comparaison entre le safran et la fluoxétine

Les scores moyens \pm ETM des deux groupes de patients sont présentés sur la Fig. 1. Aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes semaine 0 (inclusion) sur l'Échelle de dépression de Hamilton ($t = 0,31$, ddl = 38, $P = 0,75$). La différence entre les deux protocoles n'était pas significative comme indiqué par l'analyse de l'effet du groupe avec le facteur inter-sujets (correction de Greenhouse-Geisser ; ddl = 1, $F = 0,13$, $P = 0,71$). Le comportement des deux traitements était homogène dans le temps (interaction groupes-temps, correction de Greenhouse-Geisser ; $F = 1,82$, ddl = 1,73, $P = 0,17$). En outre, une analyse de variance à un facteur sur mesures répétées a montré un effet significatif des deux protocoles sur les scores de l'Échelle de dépression de Hamilton ($P < 0,0001$). Les comparaisons post-hoc des groupes ayant reçu le safran et la fluoxétine ont montré une variation significative des scores sur l'Échelle de dépression de Hamilton à partir de la semaine (6). La différence entre les deux protocoles n'était pas significative en fin de traitement (semaine 6) ($t = 1,68$, ddl = 38, $P = 0,09$). Les variations entre les valeurs à l'inclusion et en fin de traitement étaient de $-12,20 \pm 4,67$ (moyenne \pm écart-type) et de $-15,00 \pm 5,88$ respectivement pour le safran et la fluoxétine. Aucune différence significative n'a été observée dans les variations des scores sur l'Échelle de dépression de Hamilton semaine 6 par rapport aux valeurs initiales dans les deux groupes ($t = 1,66$, ddl = 38, $P = 0,10$).

3.2. Complications cliniques et effets secondaires

Neuf effets secondaires ont été observés au cours de l'essai. La différence de fréquence des effets secondaires entre le traitement par safran et par fluoxétine n'était pas significative (Tableau 2).

4. Discussion

La morbidité et la mortalité associées à la dépression sont considérables et continuent de progresser. La dépression figure actuellement au quatrième rang des causes majeures d'incapacité à travers le monde, après les infections des voies respiratoires inférieures, les pathologies prénatales et le VIH/SIDA (Judd, 1995). La recherche de nouveaux agents thérapeutiques plus efficaces inclut l'étude de plantes utilisées dans les médecines traditionnelles pour traiter les troubles mentaux (Richelson, 1994). Après des décennies durant lesquelles le recours aux antidépresseurs synthétiques a largement prédominé, le traitement de formes de dépression majeure légèrement à modérément sévères par phytothérapie, et en particulier avec le millepertuis commun, gagne du terrain (Ernst, 1995 ; De Smet et Nolen, 1996).

Dans ce petit essai randomisé en double aveugle visant à effectuer une comparaison préliminaire du safran et de la fluoxétine pour le traitement de la dépression légère à modérée, le safran utilisé à cette posologie a montré une efficacité similaire à celle de la fluoxétine. La pertinence clinique de ces résultats est confortée par les améliorations observées dans les scores sur l'Échelle de dépression de Hamilton dans le groupe Safran. À notre connaissance, cette étude est le premier essai clinique évaluant le safran dans le traitement de la dépression légère à modérée, ce qui ne permet pas de comparer ses résultats avec ceux d'autres essais. Il n'a pas été observé de différences significatives entre les deux groupes en termes d'effets secondaires. En outre, le safran utilisé à cette posologie n'a pas induit de saignements anormaux, qui constituent l'un des effets secondaires rapportés avec le *Crocus sativus*. Nos résultats sont également en adéquation avec une récente étude menée chez l'animal, dans le cadre de laquelle des extraits de *Crocus sativus* ont montré un effet antidépresseur (Karimi et coll., 2001). Il a été rapporté que le safran inhibe l'adhésion des plaquettes et son utilisation est par conséquent contre-indiquée pendant la grossesse (Karimi et coll., 2001). En outre, il a été suggéré que la crocine et le safran, deux composés majeurs du safran, inhibent la recapture de la dopamine, de la noradrénaline et de la sérotonine (Karimi et coll., 2001). De manière générale, les patients et leurs familles peuvent avoir une perception positive de la médecine alternative – ces traitements qui ne sont pas traditionnellement enseignés dans les écoles de médecine ou employés par les cliniciens – la considérant comme complémentaire, voire supérieure à la médecine conventionnelle. Dans la majorité des cas, les documents ne reposent pas sur des données probantes. Il est donc intéressant de documenter la médecine traditionnelle. Les limites de la présente étude, notamment l'absence de groupe placebo, l'utilisation d'une seule dose fixe de

safran, le faible nombre de participants et la courte durée du suivi, sont à prendre en considération et conduisent à exiger des travaux de recherche plus approfondis dans ce domaine.

5. Conclusion

Les résultats de cette étude illustrent l'efficacité du *Crocus sativus* L. dans le traitement de la dépression légère à modérée. En outre, le profil d'effets secondaires acceptable du safran vient conforter son utilisation en guise de traitement alternatif dans la médecine traditionnelle perse et ces résultats méritent de pousser la recherche dans cette direction.

Intérêts concurrents

Aucun déclaré.

Remerciements

Cette étude a été soutenue par une subvention de l'Université des sciences médicales de Téhéran et de la Croix rouge iranienne en faveur du Dr Shahin Akhondzadeh. Le safran qui a été utilisé dans cette étude a été fourni par Novin Zaferan Co.

Références

- American Psychiatric Association, 1994. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth ed. (DSM-IV). American Psychiatric Association, Washington, DC.
- Abe, K., Saito, H., 2000. Effects of saffron and its constituent crocin on learning behavior and long-term potentiation. *Phytotherapy Research* 14, 149–152.
- Abdullaev, F.I., 2002. Cancer chemopreventive and tumoricidal properties of saffron (*Crocus sativus* L.). *Experimental and Biological Medicine* 227, 20–25.
- Donoghue, J.M., Tylee, A., 1996. The treatment of depression: prescribing patterns of antidepressants in primary care in the UK. *British Journal of Psychiatry* 168, 164–168.
- De Smet, P.A.G.M., Nolen, W.A., 1996. St. John's wort as an antidepressant. *British Medical Journal* 313, 241–242.
- Demyttenaere, K., 1997. Compliance during treatment with antidepressants. *Journal of Affective Disorder* 43, 27–39.
- Ernst, E., 1995. St. John's wort, an anti-depressant? A systematic, criteria based review. *Phytomedicine* 2, 67–71.
- Hamilton, M., 1960. A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 3, 62–66.
- Hosseinzadeh, H., Younesi, H., 2002. Petal and stigma extracts of *Crocus sativus* L. have antinociceptive and anti-inflammatory effects in mice. *BMC Pharmacology* 2, 7.
- Judd, L., 1995. Mood disorders in the general population represent an important and worldwide public health problem. *International Journal of Clinical Psychopharmacology* 10, 5–10.
- Karimi, G., Hosseinzadeh, H., Khaleghpanah, P., 2001. Study of antidepressant effect of aqueous and ethanolic of *Crocus sativus* in mice. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences* 4, 11–15.
- MacDonald, T.M., 1997. Treatment of depression: prescription for success? *Primary Care Psychiatry* 3, 7–10.
- Richelson, E., 1994. Pharmacology of

antidepressants-characteristic of the ideal drug. Mayo Clinic Proceedings 69, 1069–1081. Rios, J.L., Recio, M.C., Giner, R.M., Manez, S., 1996. An update review of saffron and its active constituents. Phytotherapy

Research 10, 189–193.