

THESIS / THÈSE

MASTER EN SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Rhodiola rosea L., un remède sûr et efficace dans la prise en charge du trouble dépressif majeur chez l'adulte ?

Vassart, Julie

Award date:
2022

Awarding institution:
Universite de Namur
Université Catholique de Louvain

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Faculté de Médecine

Département de Pharmacie

***Rhodiola rosea* L., un remède sûr
et efficace dans la prise en charge
du trouble dépressif majeur chez
l'adulte ?**

Auteur : Julie Vassart

Promoteur : Professeur Joëlle Quetin-Leclercq

Année académique 2021-2022

Intitulé du master et de la finalité : Master en Sciences Pharmaceutiques
à finalité spécialisée

1. Remerciements

Je tiens à remercier le professeur Joëlle Quetin-Leclercq, membre de l'équipe enseignante de la faculté de Pharmacie et de Sciences Biomédicales de l'Université Catholique de Louvain et du Louvain Drug Research Institute. En tant que vice-présidente de la Commission de la Pharmacopée et membre effectif de la Commission pour les médicaments à base de plantes à usage humain, elle m'a fait bénéficier de son expertise et de ses conseils précieux lors de la rédaction de ce travail.

Un grand merci également à l'ensemble de mes professeurs et assistants, tant de l'Université de Namur que de l'Université Catholique de Louvain, qui ont su rendre ce cursus riche et inspirant,

Merci aux enseignants de l'Athénée Royal de Gembloux d'avoir construit les bases indispensables à mon cursus actuel,

Merci à mes premiers instituteurs et institutrices qui m'ont donné le goût d'apprendre,

Je souhaite aussi remercier mes camarades avec qui j'ai eu l'occasion de partager les cinq dernières années mais surtout cette passion pour la Pharmacie,

Merci en particulier à Valentine, Coline, Lina, Mélodie, Marie, Lisa, Ferial, Baptiste, Quentin et Xavier,

Je voudrais adresser mes remerciements à Aurore, l'amie la plus fidèle et la plus compréhensive qu'il m'ait été donné de connaître.

Enfin, qu'il me soit permis d'exprimer ma gratitude la plus sincère envers ma famille pour son soutien inconditionnel,

Merci à Louis pour sa présence et son humour salutaires,

Merci à mes parents pour leur patience à toute épreuve et leurs conseils salvateurs,

Merci à mes grands-parents qui étaient et demeurent des modèles de persévérance,

Merci à ceux que je n'ai pu citer ici et qui ont contribué à ma formation et à ce travail.

« Je déclare sur l'honneur que ce mémoire a été écrit de ma plume, sans avoir sollicité d'aide extérieure illicite, qu'il n'est pas la reprise d'un travail présenté dans une autre institution pour évaluation, et qu'il n'a jamais été publié, en tout ou en partie.

Toutes les informations (idées, phrases, graphes, cartes, tableaux...) empruntées ou faisant référence à des sources primaires ou secondaires sont référencées adéquatement selon la méthode universitaire en vigueur.

Je déclare avoir pris connaissance et adhérer au Code de déontologie pour les étudiants en matière d'emprunts, de citations et d'exploitation de sources diverses et savoir que le plagiat constitue une faute grave. »

ATTESTATION DE NON-PLAGIAT

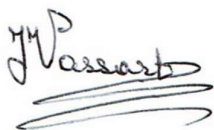
Je soussigné(e) Julie Vassart,
déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés sous toute forme de support, y compris internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce rapport ou mémoire intitulé :

Rhodiola rosea L., un remède sûr et efficace dans la prise en charge du trouble dépressif majeur chez l'adulte ?

Je suis conscient(e) que le fait de ne pas citer une source ou de ne pas la citer clairement et complètement est constitutif de plagiat, que le plagiat est considéré comme une faute grave au sein de l'Université et qu'il peut être sévèrement sanctionné.

Fait à Sombreffe, le 01/02/2022

Signature de l'Etudiant,



2. Table des abréviations

ACTH	Adreno-corticotropique hormone
ADCY2	Gène de l'adénylate cyclase 2
ADRA2B	Gène du récepteur adrénérgique alpha-2B
AFMPS	Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé
APB	Association Pharmaceutique Belge
AMPA	Alpha-amino-3-hydroxy-5-méthylisoxazol-4-propionate
AQP4	Gène de l'aquaporine 4
ATC	Antidépresseur(s) tricyclique(s)
BDI	Beck Depression Inventory
BDNF	Brain-Derived Neurotrophic Factor
CBIP	Centre Belge d'Information Pharmaco-thérapeutique
CCKBR	Gène du récepteur à la cholecystokinine de type B
CCM	Chromatographie sur Couche Mince
CD56	Cluster of Differentiation 56 (syn. Ncam1)
CGI/C	Clinical Global Impression of Change
CHMP	Committee on Herbal Medicinal Products
C _{max}	Concentration plasmatique maximale
(p)-CREB	(phosphorylated)-cAMP Response Element-Binding protein
CRF	Corticotropin-Releasing Factor (syn. CRH)
CRH	Corticotropin-Releasing Hormone (syn. corticolibérine, corticoréline)
CYP	Cytochrome P450
DA	Dopamine
DCI	Dénomination Commune Internationale
DER	Drug-Extract Ratio
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5 th edition
EMA	European Medicines Agency
ESCO	European Scientific Cooperative on Phytotherapy
ER α	Estrogen Receptor alpha
ESR1	Gène de l'estrogen receptor alpha
F	Facteur de biodisponibilité
FOXA1	Gène de la forkhead box protein A1
GABA	Acide gamma-aminobutyrique
GRIA3	Gène de la sous-unité 3 du récepteur glutaminérgique AMPA
GRIN1	Gène de la sous-unité 1 du récepteur glutaminérgique NMDA
H ₂ O ₂	Peroxyde d'hydrogène
HAM-D	Hamilton rating scale for Depression
HHS	(Axe) hypothalamus-hypophyse-surrénales
5-HIAA	Acide 5-hydroxyindolacétique
H1	Récepteurs de l'histamine de type 1
HSF-1	Heat Shock transcription Factor 1
Hsp72	Heat Shock Protein 72
5-HT	5-hydroxytryptamine (syn. sérotonine)
5-HT _{nx}	Récepteur à la 5-hydroxytryptamine de la famille n et du sous-type x
HPCE	High Performance Capillary Electrophoresis
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
HPLC-FT-ICR MS	HPLC- Fourier Transform Ion Cyclotron Resonance Mass Spectrometry
HPLC-MS/MS	HPLC-tandem Mass Spectrometry

HPLC-UV	HPLC-UltraViolet spectrophotometry
HTR3D	Gène du récepteur sérotoninergique 5-HT ₃
IHME	Institute for Health Metrics and Evaluation
IL-x	Interleukine x (x = 1 β , 6, ...)
IMAO	Inhibiteur(s) de Monoamine(s) oxydase(s)
ISRS	Inhibiteur(s) Sélectif(s) de la Recapture de la Sérotonine
IRSN	Inhibiteur(s) de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline
i.g.	Intra-gastrique (gavage oral, chez les animaux)
i.p.	Intra-péritonéale
i.v.	Intraveineuse
KCNK2	Gène du canal potassique n°2 de la famille K
LC-MS/MS	Liquid Chromatography-tandem Mass Spectrometry
MAO A, B	Monoamines oxydases A et B
MITF	Mircophthalmia associated Transcription Factor
MT1, 2	Récepteurs à la mélatonine de type 1 et 2
MYOM1	Gène de la myoméline 1
NA	Noradrénaline
NADP+	Forme oxydée du nicotinamide adénine dinucléotide phosphate
NADPH	Forme réduite du nicotinamide adénine dinucléotide phosphate
NCAM1	Gène de la neuronal cell adhesion molecule 1 (= Ncam1, syn. CD56)
NF- κ B	Nuclear Factor κ B
NHG	Neederlands Huisartsen Genootschap (association néerlandaise des médecins)
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
NPY	Neuropeptide Y
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PDE11A	Gène de la phosphodiesterase 11 A
PDE4D	Gène de la phosphodiesterase 4D
P-gp	Permeability GlycoProtein
PI3KC2G	Gène de la phosphatidylinositol-3-kinase (PIK3)
p-JNK	phosphorylated Janus Kinase
PLC	Phospholipase C
PLCB1	Gène de la phospholipase C bêta 1
PLCD4	Gène de la phospholipase C delta 4
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
RCPG	Récepteur couplé à une protéine G
<i>R. rosea</i> .	<i>Rhodiola rosea</i> L. (syn. <i>Sedum rosea</i> , orpin rose ou rhodiole)
SARS-Cov-2	Severe Acute Respiratory Syndrome coronavirus 2
SPF	Service Public Fédéral
SSMG	Société Scientifique de Médecine Générale
t _{1/2}	Demi-vie d'élimination
TDM	Trouble Dépressif Majeur (syn. dépression majeure)
T _{max}	Temps nécessaire pour obtenir la concentration plasmatique maximale
TNF- α	Tumor Necrosis Factor alpha
TrkB	Tropomyosin-related kinase B
USP	United States Pharmacopeia

3. Table des matières

1. Remerciements	2
2. Table des abréviations.....	5
3. Table des matières	7
4. Méthodologie.....	10
5. Introduction	11
5.1. Le trouble dépressif majeur (TDM ou dépression majeure).....	11
5.1.1. Définition	11
5.1.2. Épidémiologie	12
5.1.3. Physiopathologie et étiologie	13
5.2. Approches thérapeutiques conventionnelles et complémentaires	14
5.2.1. Thérapies conventionnelles.....	14
5.2.2. Limites des approches pharmacologiques actuelles	16
5.2.3. Intérêt des approches complémentaires	16
5.3. Intérêt des plantes adaptogènes dans la prise en charge du TDM.....	18
5.3.1. Les plantes adaptogènes.....	18
5.3.2. Adaptogènes et TDM.....	18
6. <i>Rhodiola rosea</i> L.	19
6.1. Généralités.....	19
6.2. Médicaments et produits de santé à base de <i>R. rosea</i> disponibles en Belgique	20
6.2.1. Spécialité pharmaceutique	20
6.2.2. Préparations magistrales et officinales.....	20
6.2.3. Compléments alimentaires	20
6.3. Composition chimique	21
7. Évaluation de l'activité antidépressive et mécanismes d'action proposés.....	22
7.1. Investigation d'un effet antidépresseur chez l'animal	23
7.2. Identification de différentes cibles <i>in vivo</i> et <i>in vitro</i>	26
7.3. Études de profils d'expression génique	28
7.4. Résumé des principaux groupes de cibles identifiées à l'heure actuelle	30
7.5. Pharmacocinétique.....	33
7.5.1. Absorption.....	33
7.5.2. Distribution.....	34
7.5.3. Métabolisme	34
7.5.4. Excrétion	36
7.5.5. Données provenant d'études cliniques.....	37

7.6.	Études cliniques.....	38
8.	Sécurité.....	41
8.1.	Effets indésirables, interactions médicamenteuses et recommandations.....	41
8.1.1.	Effets indésirables.....	41
8.1.1.1.	Données provenant des études pré-cliniques.....	41
8.1.1.2.	Données provenant des études cliniques.....	42
8.1.1.3.	Données de pharmacovigilance	44
8.1.2.	Interactions médicamenteuses.....	44
8.1.3.	Recommandations particulières.....	45
8.2.	Autres risques liés à la consommation d'extraits de <i>R. rosea</i>	45
8.3.	Risques liés à la consommation de compléments alimentaires.....	47
9.	Discussion de la balance bénéfice-risque et implications pratiques.....	48
10.	Conclusion.....	50
11.	Bibliographie	52
12.	Annexes.....	59
12.1.	Annexe I : Études <i>in vitro</i> et études animales.....	59
12.2.	Annexe II : Études de pharmacocinétique.....	70
12.2.1.	Études <i>in vitro</i>	70
12.2.1.1.	Hellum et al, 2010.....	70
12.2.1.2.	Xu et al, 2013.....	70
12.2.1.3.	Thu et al, 2016a	71
12.2.2.	Études <i>in vivo</i>	72
12.2.2.1.	Chang et al, 2007	72
12.2.2.2.	Panossian et al, 2009b	72
12.2.2.3.	Panossian et al, 2010	73
12.2.2.4.	Guo et al, 2012.....	75
12.2.2.5.	Spanakis et al, 2013	76
12.2.2.6.	Zhang et al, 2013.....	77
12.2.2.7.	Guo et al, 2014.....	78
12.2.2.8.	Han et al, 2016.....	80
12.2.2.9.	Thu et al, 2016b	80
12.3.	Annexe III : Études cliniques.....	82
12.3.1.	Olsson et al. 2009.....	82
12.3.2.	Darbinyan et al, 2007	83
12.3.3.	Mao et al, 2015	84

12.3.4.	Gao et al, 2020	85
12.4.	Annexe IV : Principaux extraits de <i>R. rosea</i> cités dans ce travail	86

4. Méthodologie

Informations générales

- **EMA** : « adaptogens » ; « *Rhodiola rosea* »
- **ESCOP** : « *Rhodiola* », « *Rhodiola rosea* »
- **CBIP** : « *Rhodiola* », « antidépresseurs »
- **OMS, IHME, Sciensano** : « Depression »
- **SPF Santé Publique** : « compléments alimentaires »
- **Cochrane Library** « *Rhodiola rosea* » → exclusion du seul résultat (ne concerne que le mal de l'altitude)
- **Wiley Online Library** « *Rhodiola rosea* » AND « Review » → sélection de la revue la plus complète et la plus récente détaillant la composition chimique et les propriétés de la plante
- **PubMed** : « Phytotherapy » (MeSH) AND « Major depressive disorder » (MeSH)

Revue sur l'effet antidépresseur

Cochrane Library, Wiley online Library et PubMed : « *Rhodiola* » AND « Antidepressant », « *Rhodiola* » AND « Antidepressive » → uniquement des essais cliniques sur Cochrane (repris dans cette section)

Études cliniques à l'exclusion des études non RCT, étudiant des combinaisons d'extraits ou une autre affection que le trouble dépressif majeur

- Sources citées par Hongxun Tao et al. (2019), Amsterdam et Panossian (2016) et EMA (2012)
- **Cochrane Library** : voir ci-dessus + « *Rhodiola* » AND « Major Depressive Disorder »
- **ClinicalTrials.gov** : « Major Depressive Disorder » (condition), « *Rhodiola* » (other terms)
- **EU Clinical Trials Register** : « *Rhodiola* » AND « Major Depressive Disorder », « *Rhodiola* »
- **International Clinical Trials Registry Platform** : « *Rhodiola* » AND « Major Depressive Disorder », « *Rhodiola* »

Mécanisme d'action (*in vitro* et *in vivo*) : à l'exclusion des études ne portant pas sur un extrait isolé de *R. rosea* ou un/plusieurs de ses constituant(s), des études ne portant pas sur l'action antidépressive

- Sources citées par Hongxun Tao et al. (2019), Amsterdam et Panossian (2016) et EMA (2012)
- **PubMed** : « *Rhodiola* » (MeSH) AND « antidepressive action », « *Rhodiola* » (MeSH) AND « antidepressant »

Pharmacocinétique : à l'exclusion des études ne portant pas sur l'absorption, la distribution, le métabolisme ou l'élimination des extraits de *R. rosea* ou de leurs constituants

- **Wiley Online Library** : « *Rhodiola* » AND « pharmacokinetics »
- **PubMed** : « *Rhodiola* » AND « pharmacokinetics »
- **Cochrane Library** : « *Rhodiola* » AND « pharmacokinetics »

Sécurité

- Sources de Hongxun Tao et al. (2019), Amsterdam et Panossian (2016) et EMA (2012)
- **EudraVigilance** (« *Rhodiola* », « *Rhodiola rosea* », « Rodizen® ») et **VigiBase** (« Rodizen® »)
- **Cochrane** : « *Rhodiola* » AND « analysis »/ « identification »/ « quantification »,
- **Pharmacopées Européenne et Américaine**

Les sites internet des associations suivantes ont également été consultés : **Mental Health America** (« depression »), **American Botanical Council** (« *Rhodiola* »), **Medscape – drugs and diseases** (« depression »)

5. Introduction

5.1. Le trouble dépressif majeur (TDM ou dépression majeure)

5.1.1. Définition

Le TDM est défini dans la 5^{ème} édition du manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-5) comme la présence d'au moins 5 des critères suivants sur une même période de 2 semaines :

- **Humeur dépressive¹** : tristesse ou morosité (sensation de vide, désespoir ressentis par le patient ou pleurs observés par un proche)
- **Anhédonie** (réduction marquée du plaisir ou perte d'intérêt pour la plupart des activités)
- Modification significative du poids (> 5% en un mois) ou de l'appétit
- Insomnie ou hypersomnie
- Agitation ou ralentissement psychomoteur
- Fatigue ou manque d'énergie
- Sentiment d'inutilité, de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée
- Difficulté pour penser, se concentrer, indécision
- Pensées morbides, idées suicidaires récurrentes, planification ou tentative de suicide (Medscape, 2021)

Le patient ressent une souffrance psychologique cliniquement significative ou son fonctionnement social voire professionnel est altéré par la présence de ces symptômes (Medscape, 2021).

De plus, les symptômes ne peuvent pas être expliqués par l'une des causes suivantes :

- La prise d'un médicament : bêta-bloquants et antihypertenseurs à action centrale* (propranolol, bisoprolol, métoprolol, méthyl dopa), benzodiazépines, flunarizine**, corticoïdes systémiques*, interféron-alpha*, méfloquine*, modafinil*
- NB : *contre-indication relative, **contre-indication absolue en cas de dépression
- La dépendance à certaines substances : alcool, benzodiazépines, cannabis, amphétamines, opioïdes, ...
- Une affection psychotique, des antécédents de trouble bipolaire
- Toute autre entité clinique distincte (par exemple, l'hypothyroïdie, la maladie de Parkinson ou un début de démence).

¹ L'un des deux critères en gras doit obligatoirement être présent

- Le décès d'un proche dans les 6 mois précédents
- Un surmenage ou un burn-out (surmenage durant plus de 6 mois), les troubles anxieux, sauf si les symptômes dépressifs sont trop invalidants (Medscape, 2021)

Le degré de sévérité (léger, modéré ou sévère) dépend des facteurs suivants :

- Le nombre et la sévérité des symptômes
- L'impact des symptômes sur le quotidien du patient
- La capacité de résilience du patient
- La présence ou l'absence de soutien par les proches (Declercq et al, 2016)

Les différents degrés de sévérité doivent s'interpréter comme un continuum et non comme des catégories mutuellement exclusives (Declercq et al, 2016).

Ce travail s'intéresse au TDM chez les adultes à l'exception de la population gériatrique. Il ne concerne donc que les patients âgés de 18 à 65 ans (Spinewine, 2021). Il ne porte pas sur le TDM associé à des symptômes psychotiques, état d'urgence psychiatrique nécessitant l'hospitalisation du patient (Medscape, 2021).

5.1.2. Épidémiologie

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) estime à 280 millions le nombre de patients souffrant de dépression à l'échelle mondiale : soit 3,8% de la population générale, 5% des adultes de moins de 60 ans et 5,7% des plus de 60 ans. Les femmes sont plus touchées que les hommes : 170 millions de cas contre 109 millions, respectivement (OMS, 2021).

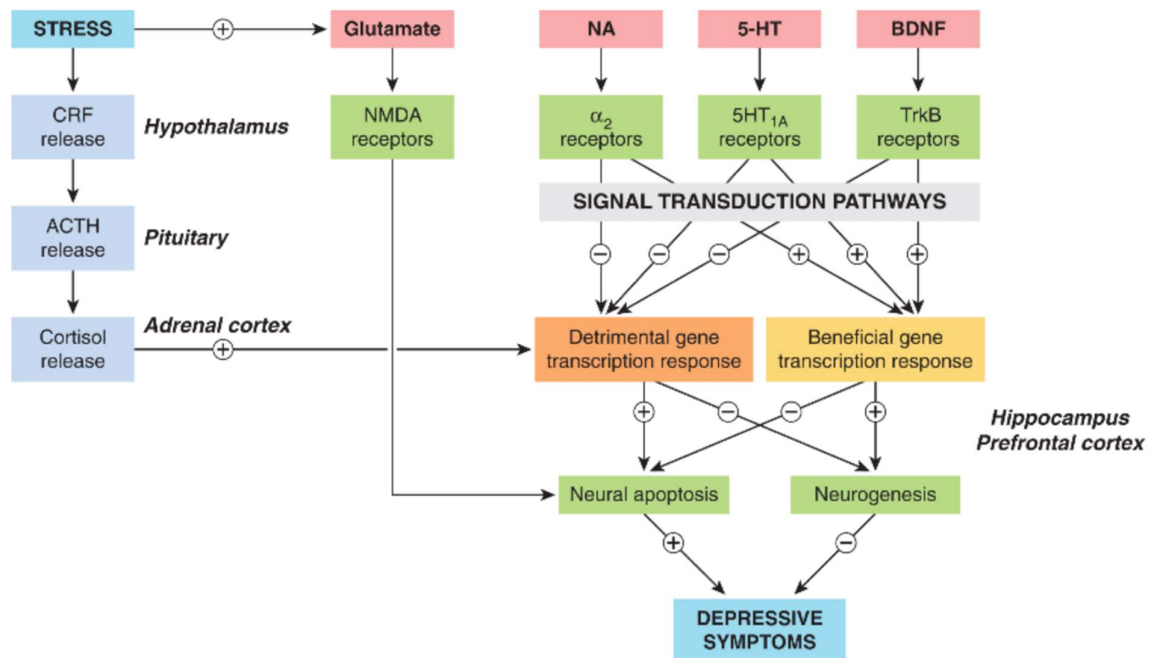
Le TDM représente 193 millions des cas de dépression mondiaux selon l'Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). L'actuelle pandémie de severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-Cov-2) a favorisé la survenue de 53,2 millions de cas de TDM supplémentaires dans le monde (IHME, 2021).

En Belgique, la prévalence de la dépression est estimée à 9% chez les adultes et celle du TDM s'élève à 5% (Sciensano, 2020).

5.1.3. Physiopathologie et étiologie

Les mécanismes sous-tendant les signes et symptômes du TDM restent majoritairement méconnus. Ils semblent impliquer la disponibilité en certains neurotransmetteurs comme la 5-hydroxytryptamine (5-HT), la noradrénaline (NA), la dopamine (DA), le glutamate et le brain-derived neurotrophic factor (BDNF). Une sur-activation de l'axe hypothalamus-hypophyse-surrénales (HHS) responsable de la régulation du taux de cortisol serait aussi en cause (Gillot, 2020).

Figure 1 : Schéma des principaux mécanismes physiopathologiques du TDM (Gillot, 2020)
 CRF = corticotropin releasing factor, ACTH = adreno-corticotropic hormone, NMDA = N-méthyl-D-aspartate, TrkB = tropomyosin-related kinase B



Une action de la mélatonine, régulatrice du rythme circadien, est également soupçonnée en raison du caractère saisonnier de certains TDM (Medscape, 2021). Enfin, la forte prévalence (25 à 30%) de TDM chez les patients ayant souffert d'un accident vasculaire cérébral (AVC) suppose une implication des lésions vasculaires de l'encéphale (Gourdin, 2021 ; Medscape, 2021).

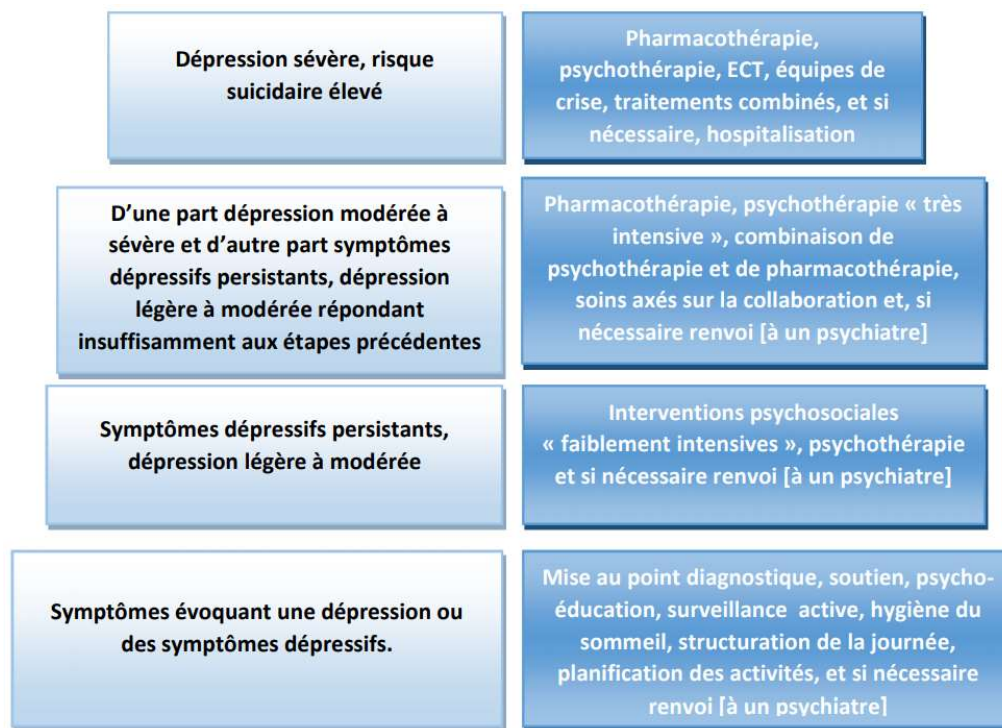
L'étiologie du TDM est multifactorielle. Elle englobe des facteurs génétiques et environnementaux en constante interaction. Par exemple, les agents stressants de l'environnement favorisent la production de cortisol et l'activation des neurones glutaminergiques qui, de façon excessive et chronique, résultent en une modification du profil d'expression des gènes en faveur de l'apoptose neuronale (Medscape, 2021).

5.2. Approches thérapeutiques conventionnelles et complémentaires

5.2.1. Thérapies conventionnelles

La prise en charge conventionnelle du TDM est multimodale et dépend de sa sévérité, comme l'illustre la figure 2.

Figure 2 : Représentation schématique de la guideline de la Société Scientifique de Médecine Générale (SSMG) de mars 2016 (Declercq et al, 2016), basée sur les guidelines du NICE (2009)* et du NHG (2012)**
ECT = électro convulsivothérapie, NICE = National Institute for Health Care Excellence, NHG = Neederlands Huisartsen Genootschap
*La version de mai 2021 (NICE 2021) reprend en outre la dépression complexe (associée à des symptômes psychotiques).
**Les interventions « hygiène du sommeil », « structuration de la journée » et « planification des activités » proviennent de la guideline du NHG de juin 2012. Seule l'hygiène de sommeil ne réapparaît pas dans l'édition du NHG de mai 2019. (NHG, 2019)



Les paragraphes suivants sont consacrés aux approches pharmacologiques. Les autres approches comme la psychothérapie ne seront pas détaillées dans ce travail.

Les antidépresseurs conventionnels agissent principalement sur les systèmes assurant la neurotransmission. Leurs cibles comprennent :

- Les transporteurs de la 5-HT, NA et DA
- Les récepteurs sérotoninergiques, $\alpha 1$ et $\alpha 2$ -adrénergiques, dopaminergiques, histaminiques (H1), muscariniques, de la mélatonine (MT1 et MT2)
- Les enzymes à activité monoamine oxydase

Antidépresseurs	Cible(s)	Action
<i>Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)</i>	Transporteur de la 5-HT	Inhibition de la recapture présynaptique
<i>Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la NA</i>	Transporteur de la NA	Inhibition de la recapture présynaptique
<i>Antidépresseurs tricycliques et apparentés (ATC)</i>	Principalement les transporteurs de la 5-HT et de la NA	Inhibition de la recapture présynaptique
	Transporteur de la DA	Inhibition de la recapture présynaptique
	Récepteurs α 1-adrénergiques, muscariniques et histaminiques H1	Antagonisme
	amitriptyline : aussi canaux sodiques, potassiques et ligand-dépendants (NMDA)	Blocage
<i>Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la NA (IRSN)</i>	Transporteurs de la 5-HT, de la NA (et de la DA)	Inhibition de la recapture présynaptique
<i>Inhibiteurs de la recapture de la NA et de la DA</i>	Transporteurs de la NA, de la DA (et de la 5-HT)	Inhibition de la recapture présynaptique
<i>Inhibiteurs de monoamine oxydases</i>	Monoamine oxydase A	Inhibition réversible et sélective de l'enzyme
<i>agomélatine</i>	Récepteurs de la mélatonine MT1 et MT2	Agonisme
	Récepteurs sérotoninergiques 5HT _{2c}	Antagonisme
<i>miansérine</i>	Récepteurs α 2-adrénergiques présynaptiques	Antagonisme
	Récepteurs histaminiques H1 postsynaptiques	Antagonisme
<i>mirtazapine</i>	Récepteurs α 2-adrénergiques présynaptiques	Antagonisme
	Récepteurs sérotoninergiques (5HT ₂ et 5HT ₃) et histaminiques H1 postsynaptiques	Antagonisme
<i>trazodone</i>	Récepteurs sérotoninergiques 5HT _{2A}	Antagonisme
	Transporteur de la 5-HT	Inhibition de la recapture présynaptique
<i>vortioxétine</i>	Récepteurs sérotoninergiques 5HT _{1D} , 5HT ₃ , 5HT ₇	Antagonisme
	Récepteurs sérotoninergiques 5HT _{1B}	Agonisme partiel
	Récepteurs sérotoninergiques 5HT _{1A}	Agonisme
	Transporteur de la 5-HT	Inhibition de la recapture présynaptique
	DA, NA, glutamate, acétylcholine, GABA	Modulation de l'activité de ces neurotransmetteurs (méconnue)
<i>eskétamine (intranasale)</i>	Récepteurs glutaminergiques NMDA	Antagonisme
<i>Millepertuis</i>	Principalement le transporteur de la 5-HT	Inhibition sélective de la recapture présynaptique
	Monoamines oxydases	Inhibition du catabolisme des monoamines

Tableau 1 : Cibles et mécanismes d'action des antidépresseurs conventionnels disponibles sur le marché belge (sources : CBIP, 2022a ; Gillot, 2020). GABA : acide gamma-aminobutyrique, NMDA = N-méthyl-D-aspartate

L'eskétamine fait exception en agissant vraisemblablement sur la libération de glutamate mais son mécanisme d'action demeure méconnu. La vortioxétine semble agir sur de nombreuses cibles et son profil d'activité reste imprécis.

Les antidépresseurs conventionnels augmenteraient également le taux sérique de BDNF chez l'homme. Cet effet a surtout été documenté pour les ISRS (Mosiolek et al, 2021).

5.2.2. Limites des approches pharmacologiques actuelles

À l'heure actuelle, 70 à 80% des patients recevant un traitement adapté à la sévérité de leur dépression voient leurs symptômes diminuer de façon significative. Cependant, la moitié des patients présentent une rechute dans les deux ans suivant leur rémission d'un premier épisode de TDM. La résistance au traitement de première ligne s'observe dans un à deux tiers des cas (Medscape, 2021).²

Le traitement de la dépression modérée à sévère consiste généralement en une association d'un antidépresseur avec une psychothérapie appropriée, idéalement la thérapie cognitivo-comportementale (Declercq et al, 2016). Les classes médicamenteuses prescrites en première ligne dans cette indication sont les ISRS et les ATC. Ces deux classes médicamenteuses ont montré une activité supérieure au placebo mais peuvent générer des effets indésirables et interactions potentiellement graves (CBIP, 2018 et 2022a).

Les formes légères à modérées sont, quant à elles, traitées en première ligne par des mesures non-pharmacologiques comme la psychothérapie ou la planification des activités quotidiennes (Declercq et al, 2016). En effet, les ISRS et les ATC ne se sont pas révélés plus efficaces que le placebo dans cette indication. Ils sont néanmoins utilisés dans la dépression légère, lorsque celle-ci perdure plus de deux ans³ et en absence de réponse aux mesures non-pharmacologiques (CBIP, 2018).

5.2.3. Intérêt des approches complémentaires

Parmi les patients souffrant de symptômes dépressifs, dont ceux atteints de TDM, certains se tournent vers des approches complémentaires voire alternatives.

² Par résistance au traitement, la SSMG entend la non-réponse ou la réponse insuffisante après une première période de traitement par antidépresseur conventionnel de 6 à 8 semaines ou des périodes successives de 4 à 6 semaines (Declercq et al, 2016).

³ La dépression est alors qualifiée de dysthymie ou trouble dépressif persistant (Declercq et al, 2016)

Les principales raisons sont le manque d'efficacité d'une ou plusieurs thérapies conventionnelles, leurs effets indésirables et leur coût. Certains patients éprouvent aussi le besoin de s'impliquer personnellement dans leur traitement (Amsterdam et Panossian, 2016).

La phytothérapie est la principale médecine complémentaire (voire alternative) employée dans la dépression. De nombreuses plantes ont été et sont étudiées pour leurs propriétés antidépressives, notamment le millepertuis (*Hypericum perforatum*), la lavande (*Lavandula angustifolia*) et le safran (*Crocus sativus*) (Amsterdam & Panossian, 2016).

L'intérêt de leur étude est double. Elle permet, d'une part, d'évaluer l'efficacité et la sécurité de l'emploi de ces plantes. D'autre part, ces investigations peuvent mettre en évidence des cibles thérapeutiques jusque-là inconnues.

L'existence de ces « nouvelles » cibles pourrait d'ailleurs expliquer le manque d'efficacité des antidépresseurs conventionnels dans certains cas. En effet, les cibles connues de ces médicaments concernent majoritairement les monoamines alors que la physiopathologie du TDM est bien plus diversifiée.

L'hypothèse du « cerveau neurotoxique » va en ce sens : certains patients présenteraient un terrain cérébral favorisant le développement de la dépression. Ce terrain consiste en une perturbation de l'équilibre entre la formation de nouveaux neurones (neurogenèse) et l'apoptose des neurones existants, en faveur de l'apoptose. Il en résulte une réduction de la qualité et du nombre de synapses menant à une neurotransmission moins efficace. De plus, les cibles des antidépresseurs conventionnels s'en trouvent raréfiées, ce qui réduit leur efficacité (Tang et al, 2017).

Les facteurs favorisant le développement de ce terrain neurotoxique seraient nombreux : inflammation, dérégulation du système immunitaire, hypercortisolémie, stress oxydatif, excessif, altération de l'angiogenèse. Selon cette théorie, les patients atteints ne pourraient être correctement soignés que par des approches ciblant ces facteurs sous-jacents, notamment des médicaments à base de plantes (Tang et al, 2017).

5.3. Intérêt des plantes adaptogènes dans la prise en charge du TDM

5.3.1. Les plantes adaptogènes

Le concept d'adaptogène a été introduit en 1947 par le toxicologue et pharmacologue russe Nikolay V. Lazarev. Il a défini les substances adaptogènes comme des composés capables d'augmenter les résistances aspécifiques de l'organisme face au stress⁴ (EMA⁵, 2008).

Le pharmacologue russe Israel I. Brekhman a ensuite décrit les caractéristiques pharmacodynamiques des adaptogènes. Il s'agit ainsi de substances ou de compositions :

- Peu toxiques voire atoxiques pour l'organisme
- Aux propriétés pharmacologiques aspécifiques, agissant par accroissement de la résistance de l'organisme à de nombreux agents biologiques, chimiques et physiques
- Tendant à réguler, à normaliser le fonctionnement de différents systèmes de l'organisme
- Dont l'effet est d'autant plus prononcé que les modifications pathologiques de l'organisme cible sont importantes (EMA, 2008)

Une définition similaire à celle de Lazarev a été proposée par Alexander Panossian en 2005. Le terme adaptogène désigne ainsi des « *composés augmentant la capacité d'un organisme à s'adapter aux facteurs environnementaux et à éviter de subir les dommages résultant de ces facteurs* » (EMA, 2008, p. 4).

Selon le Comité des Médicaments à base de Plantes (CHMP) de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA), le terme adaptogène n'est pas encore assez documenté pour être repris dans le vocabulaire pharmacologique utilisé dans l'Union Européenne. Il peut toutefois être employé lors de l'évaluation des médicaments traditionnels à base de plantes. Parmi les plantes « adaptogènes », l'EMA reconnaît *Eleutherococcus senticosus* (possédant une monographie du CHMP), *Panax ginseng*, *Schisandra chinensis* et *Rhodiola rosea* L. (*R. rosea*), (EMA, 2008).

5.3.2. Adaptogènes et TDM

Les plantes adaptogènes sont traditionnellement utilisées dans la fatigue et la sensation de faiblesse (asthénie), symptômes qui se retrouvent dans la définition du TDM (voir 5.1.1.), (EMA, 2008). De plus, le TDM est accompagné de modifications physiopathologiques mettant en danger l'homéostasie du système nerveux central (risque accru d'apoptose), voir 5.1.3.

⁴ Le terme « stress » fait ici référence au concept développé par Hans Selye, soit une mise en péril de l'homéostasie (EMA, 2008).

⁵ Agence Européenne des Médicaments (European Medicines Agency)

De par leur action aspécifique, ces plantes apparaissent comme particulièrement intéressantes dans la prise en charge d'une affection à la physiopathologie aussi complexe que le TDM.

Ce travail a pour objectif d'analyser les données actuelles en termes d'efficacité et de sécurité des préparations à base de *R. rosea*, afin de déterminer si elles peuvent compter parmi les options thérapeutiques du TDM, en monothérapie ou en complément des antidépresseurs conventionnels. Le traitement du TDM doit cependant rester aussi multimodal que possible (pharmacologie, psychothérapie, ... voir 5.2.1.).

6. *Rhodiola rosea* L.

6.1. Généralités

R. rosea (*Sedum rosea*, *Sedum roseum* orpin rose ou rhodiole) appartient à la famille des *Crassulaceae*. Son nom fait référence à l'odeur proche de celle de la rose qui se dégage de son rhizome fraîchement coupé (Bejar et al, 2017 ; Hongxun Tao et al., 2019).

R. rosea se retrouve naturellement dans les régions montagneuses de l'hémisphère Nord : en Europe (Scandinavie, Alpes et Pyrénées françaises), en Asie (Russie, Mongolie, Tibet) et en Amérique du Nord (Canada et Etats-Unis). Seules les parties souterraines (racine et rhizome) de la plante entrent dans la composition des remèdes bien que les feuilles servent d'aliment à certaines populations locales. (Bejar et al, 2017 ; Hongxun Tao et al., 2019).

Racine et rhizome de *R. rosea* sont traditionnellement utilisés pour lutter contre la fatigue physique ou mentale, l'anémie, le mal de l'altitude, l'inflammation, diverses affections respiratoires (toux, pneumonie, hémoptysie). *R. rosea* est également réputée pour favoriser la longévité ou encore stimuler les systèmes nerveux et immunitaire (Hongxun Tao et al., 2019).

Des études *in vitro* et *in vivo* ont démontré diverses propriétés de *R. rosea* : anti-hypertensives, antidiabétiques, anti-oxydantes, antiinflammatoires, immuno-modulatrices et cytotoxiques. Elle serait ainsi active contre le mal de l'altitude, le stress, la fatigue et la dépression (Hongxun Tao et al., 2019).

Figure 3 : Photographies de spécimens de *R. rosea* dans les Alpes françaises (Florealpes, 2018)



6.2. Médicaments et produits de santé à base de *R. rosea* disponibles en Belgique

6.2.1. Spécialité pharmaceutique

Le Rodizen®, contenant l'extrait « WS1375 », est classé parmi les « hypnotiques, sédatifs et anxiolytiques » dans le Répertoire Commenté des Médicaments (CBIP, 2022b). Il n'est pas indiqué dans le TDM selon son Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) : « *Médicament traditionnel à base de plantes, utilisé pour le soulagement des symptômes mentaux et physiques du stress et du surmenage, tels que fatigue, épuisement, irritabilité et tensions.* ». En effet, les études cliniques impliquant l'extrait WS1375 se sont concentrées sur le stress et le burnout (Schwabe Pharma, 2021).

6.2.2. Préparations magistrales et officinales

Aucun extrait de *R. rosea* n'est repris dans la liste des matières premières autorisées de l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS), mise à jour le 31 mai 2021 (AFMPS, 2021). Des préparations magistrales peuvent donc être réalisées par le pharmacien d'officine, pour autant que la matière première qu'il emploie soit accompagnée d'un certificat d'analyse fourni par le fabricant. En revanche, la préparation de formules officinales à base de *R. rosea* est interdite, comme l'explique l'Association Pharmaceutique Belge (APB, 2021).

6.2.3. Compléments alimentaires

Sedum rosea figure dans la liste des plantes autorisées dans les compléments alimentaires annexée à l'arrêté royal du 31.08.2021 (Arrêté Plantes), (Moniteur Belge, 2021). Toutefois, aucune recommandation en termes de dose journalière ni de méthodes analytiques n'a été formulée pour cette plante (SPF Santé Publique, 2016).

Le site du Service Public Fédéral (SPF) Santé Publique répertorie 34 compléments alimentaires notifiés à base de *R. rosea* (SPF Santé Publique, 2021a). Ils varient fortement au niveau :

- Du type d'extrait utilisé (extrait fluide aqueux ou hydro-alcoolique, extrait sec) et de la forme pharmaceutique (ampoules, gélules, comprimés)
- Des autres composants (*Rhodiola crenulata*, *Eleutherococcus senticosus*, *Schisandra chinensis*, *Crocus sativus* L., *Paullinia cupana*, magnésium, zinc, pyridoxine, ...)
- De la posologie
- Des informations fournies par les fabricants (principes traceurs et concentration)
- De la teneur en alcool (jusqu'à 15% v/v d'éthanol dans les formes liquides)

6.3. Composition chimique

Plus d'une centaine (109) composés non volatils ont été décrits comme constituants des différents organes de *R. rosea*. (Hongxun Tao et al., 2019).

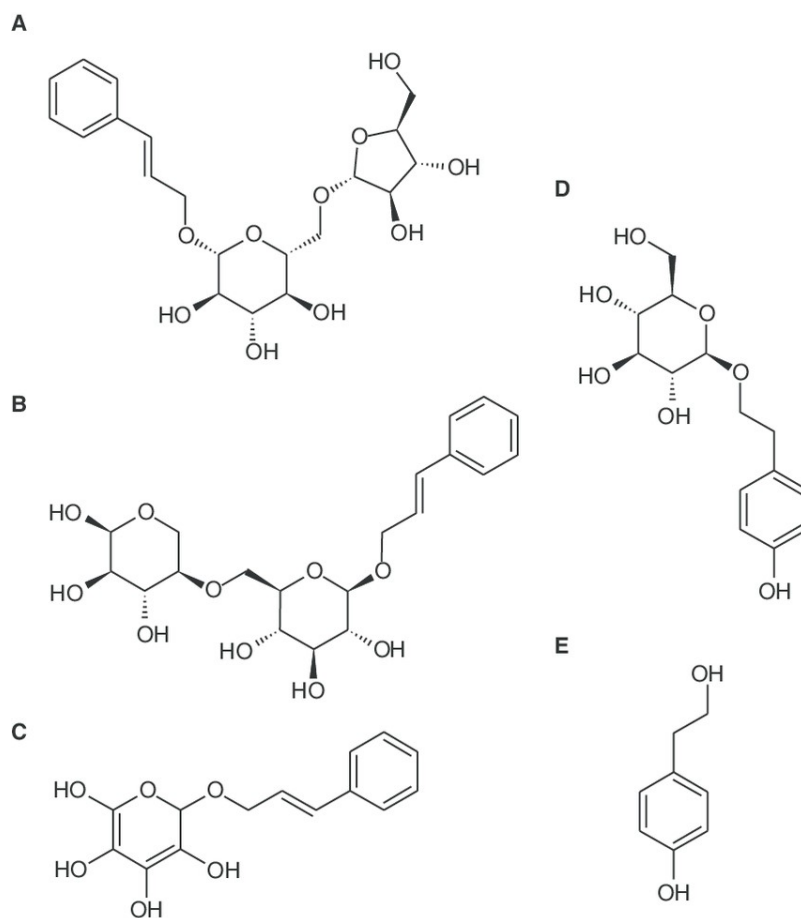
Classe	Molécules
Dérivés du phényléthane	Tyrosol*
	Salidroside (syn. rhodiolosite)*
Dérivés du phénylpropane	Alcools cinnamique et trans-cinnamique
	Rosavine*, rosine*, rosarine*
	Acides p-coumarique et trans-p-hydroxycinnamique*
	Acide caféique
	Acide chlorogénique*
	Acide rosmarinique
Flavonoïdes	Kaempférol et dérivés*
	Rhodioidine*
	Rhodosine*
	Rhodioline*
	Rhodalinine*
	Rhodioline*
	Rhodioline*
	Tricine*
Dérivés monoterpéniques	Rosidiol*
	Rosidirine*
	Rhodiololides A-E*
Glycosides cyanogènes	Rhodiocyanoside A*
	Lotaustraline*
Proanthocyanidines	Esters de gallate de prodelphinidine*
Flavonolignanes	Rhodioline*

Tableau 2 : Principales classes phytochimiques et molécules non volatiles présentes chez *R. rosea* (Hongxun Tao et al., 2019). Les substances marquées d'un * se retrouvent notamment dans le rhizome de la plante. (EMA, 2012). Les composés en gras constituent les composés traceurs utilisés lors des contrôles de qualité. (Hongxun Tao et al., 2019).

Le salidroside et les rosavines (rosarine, rosine et rosavine) constituent les principes traceurs de *R. rosea*. Les flavonoïdes se sont révélés intéressants pour établir la classification chimio-taxonomique des espèces du genre *Rhodiola*.

Le rhizome séché de *R. rosea* contient environ 0,05% d'une huile essentielle dont les constituants majoritaires sont l' α -pinène, le géraniol, le limonène, le β -phellandrène, la linalool, le N-octanol, la N-décanol, le dodécanol, le 1,4-p-menthadiène-7-ol et l'alcool cuminique. L'origine géographique des rhizomes influence fortement les proportions des composants de l'huile essentielle (EMA, 2012).

Figure 4 : Principaux composants non volatils de *R. rosea*, A = rosarine, B = rosavine, C = rosine, D = salidroside, E = tyrosol (Saunders et al., 2014)



7. Évaluation de l'activité antidépressive et mécanismes d'action proposés

L'action des plantes adaptogènes est définie comme aspécifique (voir 5.3.1.). Elle était initialement considérée comme découlant des propriétés physicochimiques de leurs constituants (notamment de leur action antioxydante). L'importance de l'interaction spécifique de ces composés avec des cibles pharmacologiques spécifiques n'a été mise en évidence qu'à partir du 20^{ème} siècle (EMA, 2008 ; Panossian et al, 2013). Dans le cas de *R. rosea*, de nombreuses cibles ont été identifiées *in vitro* et *in vivo* (voir 7.2.), ce qui suggère que son action adaptogène n'est pas uniquement liée aux propriétés physico-chimiques de ses constituants.

Il reste cependant difficile de distinguer les différentes actions de *R. rosea* au niveau moléculaire et de les attribuer à des processus bien déterminés. La majorité des cibles identifiées sont impliquées dans plusieurs mécanismes physio(patho)logiques, dont certains sont encore méconnus.

Les données ci-dessous sont donc présentées afin de mettre en évidence des cibles potentielles de *R. rosea* impliquées dans la dépression ou susceptibles de l'être. Elles soulignent toute la complexité de cette pathologie et de l'activité de *R. rosea* mais ne sont, en aucun cas, exhaustives.

En effet, les études incluses dans ce travail ont été sélectionnées dans les paragraphes ayant trait aux effets antidépresseur et neuro-protecteur de deux revues systématiques. Elles ont été complétées par les études citées dans l'*EMA Final Assessment Report* (EMA, 2012). Une recherche additionnelle sur PubMed (voir 4. Méthodologie) n'a pas donné davantage de résultats, même pour la période non couverte par les revues (2018 – 2021). Il est cependant très probable que d'autres mécanismes entrent en jeu :

- Certains pourraient être repris dans d'autres paragraphes des documents précités. Le lien entre la physiopathologie de ces affections et le TDM n'aurait pas encore été suffisamment documenté pour être établi.
- D'autres seraient propres au TDM mais resteraient inconnus à ce jour.

7.1. Investigation d'un effet antidépresseur chez l'animal

Le détail des études présentées ci-dessous est repris dans l'annexe I (12.1.).

Étude	Substance(s)	Modèle	Schéma ‡	Effet(s)
Cifani et al, 2010	Extrait hydro-alcoolique de <i>R. rosea</i> titré à 3% de salidroside et 3,12% de rosavine Salidroside Rosavine	171 rats Sprague-Dawley femelles Stressés induit par retrait de l'accès à une nourriture goûteuse 3 périodes de 2 jours de traitement (1 dose/jour)	<i>R. rosea</i> : 10 – 20 † mg/kg (n = 30) Salidroside : 312 – 624 † – 936 mg/kg (n = 45) Rosavine : 600 mg/kg † (n = 18) † doses équivalentes i.g.	↓ de la prise compulsive de nourriture goûteuse (<i>binge-eating</i>) chez les rats stressés et traités (<i>R. rosea</i> et salidroside) par rapport aux rats stressés non traités. Pas d'effet observé avec la rosavine. <i>R. rosea</i> est plus efficace à 10 mg/kg, le salidroside est plus efficace à 936 mg/kg mais exerce un effet plus durable à 624 mg/kg.
Chen et al, 2009	Extrait hydro-alcoolique de <i>R. rosea</i> titré à 4% de salidroside, fluoxétine ‡	30 rats mâles (stressés pendant 4 semaines)	1500 – 3000 - 6000 mg/kg 3 semaines (1 dose/jour) i.g.	↑ du taux de 5-HT et du nombre de cellules souches neurales dans l'hippocampe (résultats similaires, les plus marqués avec la fluoxétine et <i>R. rosea</i> 1500 mg/kg)

Tableau 3 : Etudes animales montrant une action antidépresseur de certains extraits de *R. rosea* et du salidroside. **Suite page suivante.** i.g. = intra-gastrique (gavage oral), CRH = corticotropin-releasing hormone, trt = traitement *extrait hydro-alcoolique (à 2,7% de salidroside, 6,0% de rosavine et 0,8% de tyrosol) ;**Jarsin 300® : extrait hydro-alcoolique de millepertuis « LI 160 » (méthanol 80%) hyperforine 1%, hypericine 0,1%, pseudohypericine 0,1%. ‡ Détails concernant les antidépresseurs conventionnels repris dans le tableau 4

Étude	Substance(s)	Modèle	Schéma ‡	Effet(s)
Mattioli et al, 2009	Extrait hydro-alcoolique de <i>R. rosea</i> titré à 1% de salidroside et 3% de rosavines (RHO), fluoxétine ‡	36 rats femelles stressés pendant 6 semaines (traitement durant les 3 dernières semaines)	10 – 15 – 20 mg/kg 3 semaines (1 dose/jour) i.g.	Réversion des effets du stress sur la consommation de saccharose, l'activité locomotrice et exploratoire et le cycle œstral. Effets similaires à ceux de la fluoxétine 10 mg/kg.
Panossian et al, 2007	Extrait hydro-alcoolique « SHR-5 » titré à 1,7% de salidroside et 4,5% de rosavines	12 lapins mâles (stress induit par immobilisation)	Extrait de <i>R. rosea</i> : 1 mg/kg Salidroside : 0,5 mg/kg 7 jours (1 dose/jour) i.g.	Réduction de l'augmentation des p-SAPK/p-JNK induite par le stress par <i>R. rosea</i> ou le salidroside.
Panossian et al, 2008	<i>R. rosea</i> * (+ pipérine), imipramine ‡, amitriptyline ‡, salidroside, tyrosol, rosavine, rosarine, rosine, acide et alcool cinnamiques, cinnamaldéhyde, <i>Hypericum perforatum</i> ** ‡	54 rats mâles (test de nage forcée)	<i>R. rosea</i> : 10 – 20 – 50 mg/kg <i>R. rosea</i> + <i>P. nigrum</i> : 5 – 10 – 20 – 50 mg/kg 3 doses (après la 1 ^{ère} nage, 24 et 1h avant la 2 nd e nage) i.g.	<i>R. rosea</i> 20 mg/kg : effet antidépresseur supérieur à l'imipramine 30mg/kg, à l'amitriptyline 3 mg/kg, ou au millepertuis 20 mg/kg. Perturbation de la relation dose-réponse par la pipérine (réponse imprévisible). <i>Actifs</i> : salidroside, tyrosol (pas d'effet des autres composés seuls mais les rosavines potentialisent l'effet du salidroside et du tyrosol)
Perfumi et Mattioli, 2007	Extrait hydro-alcoolique titré à 1% de salidroside et 3% de rosavines (RHO)	30 souris mâles (test de nage forcée)	5 – 10 – 15 – 20 – 50 mg/kg Dose unique i.g.	Pas d'effet observé aux doses de 5 et 50 mg/kg Antidépresseur aux 3 autres doses, la plus faible étant la plus efficace.
Wikman et Panossian, 2005	Extraits de Crassulacées dont extrait de racine et de rhizome de <i>R. rosea</i> , imipramine, amitriptyline, millepertuis	Rats mâles (test de nage forcée) <i>Aucun nombre de sujets mentionné</i>	12,5 – 25 – 50 mg/kg 3 jours (1 dose/jour) i.g.	Antidépresseur supérieur à l'imipramine 30 mg/kg et au millepertuis 5 mL/kg
Yang et al, 2014	Salidroside amitriptyline ‡	16 rats mâles ayant subi une ablation des bulbes olfactifs	20 – 40 mg/kg 2 semaines (1 dose/jour) i.g.	Réversion de l'altération de l'activité motrice, des taux de cytokines, corticostérone sérique et CRH, de l'expression du BDNF et des récepteurs aux glucocorticoïdes, similaire à l'amitriptyline 30 mg/kg .
Zhu et al, 2015	Salidroside fluoxétine ‡	12 souris mâles rendues dépressives par injection de LPS	12 – 24 mg/kg 5 jours (1 dose/jour) i.g.	Antidépresseur (tests de nage forcée et de suspension caudale). Similaire entre fluoxétine 20 mg/kg et salidroside 24 mg/kg.

Wikman et Panossian (2005) ont utilisé des extraits de Crassulacées (appartenant aux genres *Sedum* - dont *Sedum rosea* - et *Sempervivum*) combinés. Il est donc difficile de dégager des données propres à *R. rosea* de cette étude. En outre, l'article ne précise pas le nombre d'animaux traités. Cet essai reste néanmoins un point de départ suggérant une action antidépressive de *R. rosea* chez l'animal.

Le test de nage forcée utilisé dans plusieurs études ne reflète que partiellement l'activité antidépressive des substances expérimentées et peut être influencé par d'autres effets de *R. rosea*. Ainsi, un allongement du temps de nage reflète non seulement l'activité antidépressive de *R. rosea* mais également ses propriétés antioxydantes et adaptogènes (Perfumi et Mattioli 2007). Ceci pourrait expliquer la supériorité des extraits de *R. rosea* par rapport aux antidépresseurs conventionnels (ATC et ISRS) parfois observée dans ces tests.

Étude	Antidépresseur	Modèle	Durée de traitement
Wikman et Panossian, 2005	imipramine : 30 mg/kg i.g.	Rats mâles	Dose unique
	Millepertuis 5mL/kg (1 à 10% d'hyperforine) i.g.		3 jours, 1 dose quotidienne
Panossian et al, 2008	amitriptyline : 3 mg/kg Gavage oral	Rats mâles	Dose unique, 30 minutes avant la réexposition au test de nage forcée (seconde nage)
	imipramine : 30 mg/kg i.g. Millepertuis : 20 mg/kg (hyperforine 1%, hypericine 0,1%, pseudohypericine 0,1%) i.g.		3 doses : juste après la 1 ^{ère} nage, 24 et 1h avant la 2 nd e nage
Mattioli et al, 2009	fluoxétine : 10 mg/kg i.g.	Rats femelles	3 semaines, 1 dose quotidienne
Chen et al, 2009	fluoxétine : 2,2 mg/kg i.g.	Rats mâles	3 semaines, 1 dose quotidienne
Yang et al, 2014	amitriptyline : 10 mg/kg i.g.	Rats mâles	2 semaines, 1 dose quotidienne
Zhu et al, 2015	fluoxétine : 20 mg/kg i.g.	Souris mâles	5 jours, 1 dose quotidienne

Tableau 4 : Antidépresseurs conventionnels utilisés comme comparateurs dans les études animales présentées dans les tableaux 3 et 5. i.g. = intra-gastrique (gavage oral)

La durée de traitement par antidépresseurs conventionnels est plus courte que dans la pratique clinique (amélioration des symptômes dépressifs après 2 à 8 semaines), (CBIP, 2022a). Une étude pose particulièrement problème : celle de Panossian et al (2008), où les antidépresseurs tricycliques sont administrés sous forme d'une dose unique contre trois doses pour les extraits de *R. rosea* et d'*H. perforatum*.

Il n'est dès lors pas possible de conclure en une supériorité de l'action antidépressive de ces extraits par rapport aux antidépresseurs tricycliques.

R. rosea semble toutefois active dès les premières doses administrées chez l'animal, probablement en raison de son action sur des cibles différentes de celles des antidépresseurs conventionnels. Les études s'étalant sur plusieurs semaines restent cependant préférables pour en observer l'efficacité à plus long terme. Elles permettent aussi de laisser suffisamment de temps aux antidépresseurs conventionnels pour agir.

Les doses utilisées peuvent également poser problème. C'est le cas pour l'étude de Chen et al (2009), où 1,5 à 6 g/kg d'extrait de *R. rosea* étaient administrés quotidiennement aux rats contre seulement 2,2 mg/kg de fluoxétine. L'effet des extraits sur les taux de 5-HT cérébral et cortical est cependant confirmé par deux autres études (Mannucci et al, 2012 ; Zhu et al, 2015). L'activité neuro-protectrice de *R. rosea* est quant à elle soutenue par les études démontrant son action sur le BDNF et le TrkB (Yang et al, 2014 ; Zhu et al, 2015)

7.2. Identification de différentes cibles *in vivo* et *in vitro*

Cible et modification	Étude	Modèle/échantillon	Substance(s)	Dosage
Cortisol : ↓ concentration	Olsson et al, 2009	Salive humaine	Extrait de <i>R. rosea</i> SHR-5 (<i>per os</i>)	576 mg/jour
Récepteur des glucocorticoïdes : ↑ expression	Yang et al, 2014 ‡	Hippocampe de rats bulbectomisés	Salidroside i.g.	20 – 40 mg/kg
CRH : ↓ taux				
NA : ↑ taux	Zhu et al, 2015 ‡	Cortex préfrontal de souris (après injection intrapéritonéale de LPS)	Salidroside i.g.	12 – 24 mg/kg
5-HT : ↑ taux	Chen et al, 2009 ‡	Hippocampe de rats dépressifs	Extrait de <i>R. rosea</i> (4% salidroside) i.g.	1500 – 3000 – 6000 mg/kg
	Mannucci et al, 2012	Encéphale de rats dépendants à la nicotine	Extrait de <i>R. rosea</i> (3% rosavines, 1% salidroside) i.g.	5 – 10 – 20 – 40 mg/kg
<i>MAO A et B</i> : ↓ activité	<i>van Diermen et al, 2009</i>	<i>Fractions mitochondriales d'insectes exprimant la MAO A humaine</i>	<i>Salidroside</i>	<i>Extraits aqueux et alcoolique (méthanol) de R. rosea : 100 µM Rosiridine : 10⁻⁵ M</i>

Tableau 5 : Récapitulatif des cibles des extraits de *R. rosea* et du salidroside identifiées lors des études *in vitro* et *in vivo*. Suite du tableau à la page suivante. i.g. = intra-gastrique (gavage oral), i.v. = intraveineuse.

‡ Contrôle = antidépresseur conventionnel (voir tableau 5 pour les détails du traitement).

Les lignes en italique concernent les études *in vitro* et celles en caractères normaux, les études *in vivo*.

Cible et modification	Étude	Modèle/échantillon	Substance(s)	Dosage
Récepteur sérotoninergique 5-HT _{1A} : ↑ expression	Mannucci et al, 2012	Encéphale de rats dépendants à la nicotine	Extrait de <i>R. rosea</i> (3% rosavines, 1% salidroside) i.g.	10 – 20 – 40 mg/kg
<i>HSF1</i> : ↑ expression	Panossian et al (2012)	Cellules humaines de la névroglie (T98G)	Salidroside	1 – 5 – 10 μM
<i>NPY</i> : ↑ expression				
<i>Hsp72</i> : ↑ expression				
p-JNK : ↓ production	Panossian et al, 2007	Sérum de lapins stressés	Extrait de <i>R. rosea</i> SHR-5 (4,5% rosavines, 1,7% salidroside) i.g.	1 mg/kg
			Salidroside i.g.	0,5 mg/kg
BDNF : ↑ expression	Yang et al, 2014 ‡	Hippocampe de rats bulbectomisés	Salidroside i.g.	20 – 40 mg/kg
	Zhu et al, 2015 ‡	Hippocampe de souris (après injection intrapéritonéale de LPS)	Salidroside i.g.	12 – 24 mg/kg
TrkB (récepteur au BDNF) : ↑ expression	Zhu et al, 2015 ‡	Hippocampe de souris (après injection intrapéritonéale de LPS)	Salidroside Gavage oral	12 – 24 mg/kg
CREB : activation	Jin et al, 2016	Hippocampe de souris	Salidroside i.v.	5 mg/kg/jour
<i>Voie CREB pCREB/MITF/tyrosinase</i> : inhibition	Chiang et al, 2014	Cellules de mélanome de souris (B16F0)	Extrait hydro-alcoolique de <i>R. rosea</i> et hydrolysats correspondant	50 – 100 – 200 μg/mL
Nombre de cellules souches neurales	Chen et al 2009 ‡	Hippocampe de rats dépressifs	Extrait de <i>R. rosea</i> (4% salidroside) i.g.	1500 – 3000 – 6000 mg/kg
<i>Apoptose induite par H₂O₂ et glutamate</i> : ↓	Palumbo et al, 2012	Neurones corticaux humains (HCN-1A)	Extrait hydro-alcoolique de <i>R. rosea</i>	0,1 – 1 – 10 – 100 μg/mL
			Salidroside	3 μg/mL
Taux sérique d'IL-6 et de TNF-α : ↓	Zhu et al, 2015 ‡	Sérum de souris (après injection intrapéritonéale de LPS)	Salidroside i.g.	12 – 24 mg/kg
NF-κB : ↓ expression	Zhu et al, 2015 ‡	Encéphale de souris (après injection intrapéritonéale de LPS)	Salidroside i.g.	12 – 24 mg/kg

MAO = monoamine oxydase, HSF-1 = Heat Shock transcription Factor, NPY = neuropeptide Y, Hsp72 = Heat Shock Protein 72, p-JNK = phosphorylated Janus Kinase, TrkB = Tropomyosin-related kinase B, (p-)CREB = (phosphorylated)-cAMP Response Element-Binding protein, H₂O₂ = peroxyde d'hydrogène, IL-6 = interleukine 6, TNF-α = Tumor Necrosis Factor alpha, NF-κB = Nuclear Factor κB

7.3. Études de profils d'expression génique

La technologie des puces à ADN (microarray) a permis de souligner, sous un angle nouveau, la complexité de l'action de *R. rosea*.

L'analyse du profil d'expression génique des cellules de la névroglie humaine T98G *in vitro* a identifié de nombreux gènes dont l'expression est modifiée par l'extrait SHR-5 de *R. rosea* et ses principaux constituants (Panossian et al, 2013 et 2014).

Extrait/substance(s)	Gène	Protéine correspondante	Modification
<i>R. rosea</i> 40 µg/mL	PI3KC2G	Phosphatidylinositol-3 kinase (PIK3)	↑ expression
<i>R. rosea</i> 40 µg/mL Salidroside 3 µM Tyrosol 3 µM	ADCY2	Adenylate cyclase 2	↓ expression
	PDE4D	Phosphodiesterase 4D	↑ expression
<i>R. rosea</i> 40 µg/mL Salidroside 3 µM Triandrine 1,5 µM	HSPA1B	Heat-shock protein 72 (Hsp 72)	↑ expression
<i>R. rosea</i> 40 µg/mL Salidroside 3 µM Tyrosol 3 µM Triandrine 1,5 µM	PLCD4	Phospholipase C delta 4	↓ expression
	ESR1	Estrogen Receptor alpha (ERα)	↓ expression
Triandrine 1,5 µM	FOXA1	Forkhead box protein A1	↓ expression
Salidroside 3 µM Tyrosol 3 µM	HTR3D	Récepteur sérotoninergique 5-HT ₃	↓ expression
Salidroside 3 µM Tyrosol 3 µM Triandrine 1,5 µM	PLCB1	Phospholipase C bêta 1 spécifique aux phosphoinositides	↑ expression

Tableau 6 : Détail des principaux gènes des cellules T98G dont l'expression est modulée par 40 µg/mL d'extrait de *R. rosea* SHR-5. Les lignes orangées présentent les cibles non affectées par l'extrait de *R. rosea* mais influencées par certains de ses constituants. La ligne bleue reprend la cible affectée uniquement par l'extrait de *R. rosea* (Panossian et al, 2013). L'extrait et les substances ont été testés séparément. Le tableau reprend les substances agissant sur les mêmes cibles.

Ainsi, les extraits modulent l'expression d'un nombre réduit de gènes par rapport aux substances isolées, en raison d'un antagonisme entre certains de leurs constituants. L'expression de certains gènes n'est toutefois affectée que par l'extrait, témoignant de la synergie entre certaines molécules (Panossian et al, 2013).

Ces phénomènes pourraient contribuer à réduire certains effets indésirables des substances isolées et à générer des effets bénéfiques propres aux extraits. Il n'est donc pas raisonnablement envisageable de séparer les composants de *R. rosea* en vue d'en faire des médicaments aussi sûrs et efficaces que les extraits originaux.

Il s'agit d'une approche réductionniste potentiellement délétère : elle pourrait entraîner des effets indésirables, parfois à long terme (car liés à la régulation de l'expression génique) et empêcher les patients de bénéficier du potentiel thérapeutique maximal de la plante.

Une seconde étude *in vitro* a permis d'identifier 9 gènes des cellules humaines de la névroglie de la lignée T98G associés au TDM dont l'extrait de *R. rosea* SHR-5 (40 µg/mL) modifie l'expression (Panossian et al, 2014).

Gène	Protéine	Processus associés	Modification
ADRA2B	Récepteur adrénergique α 2B (type RCPG)	Régulation de la libération de NA et d'adrénaline (encéphale + nerfs sympathiques)	↑ expression
AQP4	Aquaporine 4	Développement du système nerveux central, réponse aux glucocorticoïdes, régulation des taux de DA et d'acide L-glutamique	↑ expression
CCKBR	Récepteur B à la cholecystokinine (type RCPG)	Activation de la PLC, régulation des comportements défensifs et alimentaires, de la transmission neuronale (GABA, glutamate), maintien de l'homéostasie neuronale	↓ expression
GRIA3	Récepteur glutaminergique ionotrope AMPA 3	Transmission neuronale, transport d'ions, potentialisation à long terme, plasticité, dépolarisation	↑ expression
GRIN1	Sous-unité du récepteur glutaminergique NMDA 1	Apoptose, plasticité, transmission neuronale, potentialisation à long terme, excito-toxicité, homéostasie neuronale	↑ expression
KCNK2	Canal potassique n°2 de la sous-famille K	Transmission du signal en aval des RCPG, transport ionique, régulation du potentiel membranaire, transmission neuronale	↑ expression
MYOM1	Myoméline 1 (protéine de la bande M des sarcomères)	Contraction musculaire	↑ expression
NCAM1	Neuronal cell adhesion molecule 1 (syn. CD56)**	Apprentissage et mémoire, développement du thalamus, transmission axonale, réponse au stress, modulation négative de la mort cellulaire, vieillissement et régénération tissulaire	↑ expression
PDE11A	Phosphodiesterase 11A	Métabolisme, transduction du signal	↑ expression

Tableau 7 : Résumé des gènes associés à la dépression dont l'expression est modifiée par *R. rosea* (extrait SHR-5, 40 µg/mL), (Panossian et al, 2014).

RCPG : récepteur couplé à une protéine G, PLC = phospholipase C, AMPA : alpha-amino-3-hydroxy-5-méthylisoxazol-4-propionate, NMDA : N-méthyl-D-aspartate, CD56 : cluster of differentiation 56

Seuls un type cellulaire et les composés présents dans la plante ont été étudiés, ce qui ne permet pas de tirer des conclusions à l'échelle de l'organisme, constitué de plusieurs lignées cellulaires et capable de métaboliser certaines molécules en composés potentiellement actifs. Les cibles identifiées sont néanmoins cohérentes avec les observations d'un effet antidépresseur *in vivo*.

Un phénomène intéressant a été découvert. La diminution de l'expression du récepteur aux estrogènes de type alpha (ER α) traduirait un stress léger induit par l'extrait de *R. rosea*. Ce stress permettrait de stimuler l'expression de ER α .⁶ Les extraits de *R. rosea* mimeraient ainsi un léger stress cellulaire sur certaines cibles afin de permettre à l'organisme de répondre plus efficacement face à un stress ultérieur plus prononcé.⁷ Ce processus explique l'appellation de « vaccin contre le stress » parfois rencontrée dans la littérature pour désigner les adaptogènes (Panossian et al, 2013).

7.4. Résumé des principaux groupes de cibles identifiées à l'heure actuelle

L'axe HHS. *R. rosea* tend à normaliser le taux de cortisol salivaire chez l'homme (Olsson et al), probablement en réduisant la production de CRH comme observé chez le rat. (Yang et al, 2014). Le salidroside induit également une augmentation de l'expression des récepteurs aux glucocorticoïdes dont la sous-expression est associée à la dépression⁸ (Yang et al 2014).

Certaines monoamines. Le salidroside augmente les taux cérébraux de NA et de 5-HT. (Zhu et al, 2015). Cet effet pourrait s'expliquer par l'inhibition de la monoamine-oxydase A, principalement médiée par l'alcool cinnamique. Il ne s'agit vraisemblablement pas du mécanisme principal sous-tendant l'action antidépressive des extraits de *R. rosea*. L'effet marqué démontré *in vitro* (van Diermen et al, 2009), n'est pas confirmé par l'expérience *in vivo* (Mannucci et al, 2012). Cette dernière étude a ainsi mis en évidence une augmentation des taux de 5-HT dans l'encéphale de rats traités par *R. rosea* sans modification du rapport 5-HT/acide 5-hydroxyindolacétique (5-HIAA)⁹.

La monoamine-oxydase B est également inhibée par *R. rosea*, principalement par la rosiridine¹⁰ (van Diermen et al, 2009). La modulation du taux de DA peut donc être impliquée dans l'action antidépressive de cet adaptogène. En effet, la DA est étroitement liée à la motivation et donc, à l'anhédonie caractérisant le TDM.

⁶ Les récepteurs ER α des cellules de la névrogliose sont impliqués dans l'action anti-inflammatoire des estrogènes au niveau cérébral. Les extraits de *R. rosea* exercent un effet anti-inflammatoire. (Panossian et al, 2013).

⁷ L'efficacité de la réponse au stress fait ici référence à la durée de la période de résistance au stress (selon la théorie de Hans Selye). Les extraits de *R. rosea* permettraient d'allonger cette phase.

⁸ Cette sous-expression des récepteurs aux glucocorticoïdes mène à un rétrocontrôle négatif trop faible pour maintenir la production de cortisol dans des valeurs physiologiques.

⁹ L'acide 5-hydroxyindolacétique est le fruit du métabolisme de la 5-HT par la MAO A. Par conséquent, une inhibition de cette enzyme se traduirait par une augmentation du taux de 5-HT couplée à une réduction du taux de 5-HIAA, ce qui augmenterait le rapport 5-HT/5-HIAA.

¹⁰ La rosiridine exerce également une légère activité inhibitrice de la MAO-A (à raison d'une réduction de 16,2% de l'activité enzymatique normale).

R. rosea et le salidroside augmentent tous deux l'expression du récepteur sérotoninergique 5-HT_{1A} (Mannucci et al, 2012), modulation en faveur d'un effet antidépresseur (la vortioxétine étant un agoniste de ce récepteur).

Plusieurs composants permettant l'adaptation de l'organisme au stress. Il s'agit notamment de l'Hsp72 et du NPY. La libération de NPY résulte de l'activation de l'axe HHS, ce qui souligne l'interconnexion des différents mécanismes découverts. (Amsterdam et Panossian, 2016).

Panossian et al (2009a) ont démontré l'induction *in vivo* de l'Hsp72 par une combinaison d'extraits comprenant *R. rosea*¹¹. Cette étude a été exclue du travail en raison de l'utilisation d'un mélange d'extraits. Les données ultérieures (Panossian et al, 2012) montrent que cette même combinaison d'extraits et le salidroside pris séparément exercent un effet similaire *in vitro*. L'augmentation de l'expression d'Hsp72 a été confirmée par une étude génétique (Panossian et al, 2013). Il serait intéressant de vérifier si l'effet du salidroside et de l'extrait de *R. rosea* est conservé *in vivo*.

Certains autres médiateurs potentiellement délétères de la réponse au stress. Les études animales ont démontré une réduction de la production des p-JNK suite à un stress. La sur-activation de ces protéines est associée au stress émotionnel qui contribue à l'installation du TDM. La cascade des p-JNK aboutit effectivement en la modulation de l'expression de nombreux gènes dont certains sont potentiellement impliqués dans le développement du TDM (Panossian et al, 2007).

Les voies de signalisation dépendantes des RCPG. Plusieurs cibles géniques impliquées dans ces voies de signalisation ont été identifiées. Certaines codent pour des récepteurs de type RCPG (ADRA2B, CCKBR, ...) tandis que d'autres génèrent des protéines agissant en aval des RCPG (PI3KC2G, ADCY2, PDE4D ou encore PLCD4). Neuf autres RCPG dont l'expression est modifiée par les extraits de *R. rosea* sont orphelins (Panossian et al, 2013 et 2014).

¹¹ ADAPT-232 forte : mélange d'extrait SHR-5 de *R. rosea*, d'extrait SHE-3 d'*Eleutherococcus senticosus*, d'extrait SHS-2 de *Schisandra chinensis* et de vitamine B5, titré à 0,17% d'éléuthérosides E et B ; 0,85% de (γ)-schisandrine ; 0,33% de salidroside ; 0,07% de tyrosol ; 0,37% de rosavine ; 0,01% de triandrine ; 42,8% de penthoténate calcique

Certains composés impliqués dans la neuro-genèse. BDNF et CREB sont tous deux impliqués dans ce processus au niveau de l'hippocampe. Une altération de ce phénomène a été constatée dans la dépression tant chez les rongeurs que chez l'être humain (Jin et al, 2016).

Jin et al (2016) ont démontré l'activation de CREB par le salidroside dans l'hippocampe de souris. Yang et al (2015) et Zhu et al (2016) ont démontré la capacité du salidroside d'augmenter l'expression du BDNF qui active à son tour CREB. Il est possible de conclure que le salidroside active la voie BDNF-CREB dans l'hippocampe des rats et des souris. Cet effet est opposé à celui retrouvé dans d'autres types cellulaires comme les cellules épithéliales respiratoires humaines. (Li et al, 2013) ou les mélanocytes malins de souris (Chiang et al, 2014). L'action pro-proliférative du salidroside semble donc relativement spécifique à l'encéphale et plus particulièrement à l'hippocampe. Il reste néanmoins important d'évaluer cette action sur d'autres types cellulaires (comme les cellules de la moelle osseuse, du cœur ou du pancréas¹²) ainsi que sur des organismes entiers.

L'apoptose des neurones. Palumbo et al (2012) ont mis en évidence l'action protectrice de l'extrait RrE de *R. rosea* contre l'apoptose des neurones corticaux humains induite par le peroxyde d'hydrogène et le glutamate. Le salidroside exerce un effet analogue mais d'intensité moindre, ce qui soutient une action synergique des composants de *R. rosea* sur ce phénomène. L'étude de Jin et al (2016) a aussi montré la capacité du salidroside à réduire l'apoptose des neurones chez la souris.

La protection des neurones à l'encontre de l'apoptose démontre l'intérêt potentiel de *R. rosea* pour les patients souffrant d'un « terrain neurotoxique » (voir 4.2.3.).

Certains médiateurs de la réponse inflammatoire

Yang et al (2014) ont montré une réduction des taux d'IL-1 β et de TNF- α dans l'hippocampe de rats traités par le salidroside, après une ablation des bulbes olfactifs. Zhu et al (2015) ont identifié une diminution de la production d'IL-6 et de TNF- α sériques chez les souris traitées par le salidroside. De même, l'expression du NF- κ B au niveau du cerveau des souris est réduite par le salidroside. Ce composé présente dès lors une action anti-inflammatoire intéressante dans le cadre d'un « terrain neurotoxique » (voir 4.2.3.).

¹² *R. rosea* étant traditionnellement utilisée pour ses propriétés immunostimulantes, cardio-protectrices et hypoglycémiantes.

7.5. Pharmacocinétique

Étude	Modèle	Substance(s) étudiée(s)	Dose(s) utilisée(s)
Chang et al, 2007	9 rats Sprague Dawley mâles	Salidroside	5 mg/kg (i.v.) (n=5) 25 mg/kg (i.g.) (n=4)
Guo et al, 2012	12 rats Wistar mâles	Salidroside	50 mg/kg (i.v.) (n=6) 100 mg/kg (i.g.) (n=6)
Guo et al, 2014	80 rats Wistar mâles	Salidroside tyrosol	50 mg/kg (i.v.)* 100 mg/kg (i.g.)*
Han et al, 2016	12 rats Sprague-Dawley mâles	Salidroside	50 mg/kg (i.g.) (n=12)
Hellum et al, 2010	CYP3A4 humains (microsomes)	6 extraits hydro-alcooliques de <i>R. rosea</i>	0,1 à 10 µg/mL
	P-gp (cellules Caco-2)		1 à 1000 µg/mL
Panossian et al, 2009b	252 rats Wistar mâles	Extrait hydro-alcoolique de <i>R. rosea</i> SHR-5	50 mg/kg (i.g.)*
Panossian et al, 2010	246 rats Wistar mâles	Extrait hydro-alcoolique de <i>R. rosea</i> SHR-5	20 mg/kg i.v.* 20 et 50 mg/kg i.g.*
	42 rats Wistar mâles	Salidroside	0,570 mg/kg i.g.*
	16 humains (8 hommes et 8 femmes)	Extrait hydro-alcoolique de <i>R. rosea</i> SHR-5	288 mg (<i>per os</i>) : 2 comprimés de Rosenroot® (n=16)
Spanakis et al, 2013	6 lapines de Nouvelle-Zélande	Extrait hydro-alcoolique de <i>R. rosea</i>	50 mg/kg (i.g.) (n=6)
Thu et al, 2016a	CYP1A2 humains (microsomes)	6 préparations commerciales contenant un extrait hydro-alcoolique de <i>R. rosea</i>	1 à 100 µg/mL
	CYP2D6 humains (microsomes)		
	CYP3A4 humains (microsomes)		
Thu et al, 2016b	13 humains (hommes)	Préparation commerciale Arctic Root® : extrait de <i>R. rosea</i> SHR-5	290 mg/jour (2 comprimés en 2 prises) pendant 14 jours (n=13)
Xu et al, 2013	CYP2D6 humain	salidroside, rhodiosine, rhodionine, rhodioline, kaempférol, kaempférol-3-sophoroside, acide gallique et β-sitostérine	10 µM
Zhang et al, 2013	42 rats Wistar (21 mâles et 21 femelles)	Salidroside	7,5 ; 15 ; 30 mg/kg (i.v.)*

Tableau 8 : Principales caractéristiques des études pharmacocinétiques reprises dans les paragraphes suivants. Les informations détaillées sont reprises dans l'annexe II (12.2.). Les lignes grisées concernent les études *in vitro*. *Détails du nombre d'animaux en annexe II (12.2). i.v. = intraveineuse ; i.g. = intra-gastrique ; CYP = cytochrome P450

7.5.1. Absorption

Guo et al (2014) ont mis en évidence l'absorption rapide du salidroside depuis le tractus gastro-intestinal : sa concentration tissulaire maximale est atteinte entre une et deux heures après l'administration i.g. Chang et al (2007) et Guo et al (2012) avaient déjà souligné ce fait mais leurs études ne comprenaient que très peu d'animaux (9 et 12 rats, respectivement).

Le facteur de biodisponibilité orale (F) du salidroside a été calculée par deux équipes. Chang et al (2007) ont obtenu une valeur de 98%. Une valeur très différente a été obtenue par Guo et al (2012) : 52%. La faible taille des échantillons doit être prise en compte, de même que l'influence potentielle de facteurs expérimentaux (dose administrée, contenu stomacal, ...).

Panossian et al (2010) ont obtenu un F intermédiaire, compris entre 78 et 93% (après administration i.g. de 20 et 50 mg/kg d'extrait SHR-5, respectivement) chez le rat. Cette variabilité pourrait être expliquée par une métabolisation de certains composants de l'extrait en salidroside (comme les rosavines, par exemple : voir leurs structures au point 6.3.).

La rosavine a présenté un F plus faible dans cette expérience (20 et 26%, selon la dose d'extrait SHR-5 administrée), ce qui indique une potentielle métabolisation de ce composé lors de son premier passage hépatique (Panossian et al, 2010).

7.5.2. Distribution

Le salidroside i.v. est largement distribué dans l'organisme des rats, avec une préférence pour le foie, les muscles squelettiques et le tissu adipeux¹³. En revanche, le cerveau est l'organe étudié ayant le moins concentré ce composé (Zhang et al, 2013).

Selon Guo et al (2014), le tyrosol, aglycone du salidroside, se répartit également dans de nombreux tissus (cœur, foie, reins, rate et poumons), tant par voie i.v. qu'i.g. Il n'est cependant pas détectable dans le cerveau après administration i.g. de 100mg/kg de salidroside, contrairement à l'administration i.v. de 50 mg/kg.

Ceci suggère que les effets cérébraux du salidroside et du tyrosol nécessitent de faibles concentrations en ces composés au niveau de leurs cibles. Les études *in vivo* présentée dans le tableau 5 (voir 7.2.) ont d'ailleurs montré l'impact du salidroside sur le système nerveux central d'animaux après l'administration i.g. de dose encore plus faibles (12 à 40 mg/kg de salidroside).

7.5.3. Métabolisme

Le tyrosol est indétectable dans le plasma après administration i.g. et ne représente que 2% du salidroside administré par voie i.v. Ceci laisse à penser que le salidroside administré par voie orale subirait une première conversion en tyrosol majoritairement couplée à d'autres réactions métaboliques.

¹³ En dépit du caractère hydrophile du salidroside, ce qui suppose deux grandes voies d'entrée dans le tissu adipeux : le salidroside emprunte des transporteurs membranaires et/ou il se lie à des protéines plasmatiques.

Ainsi, seule une très faible fraction du tyrosol formé au niveau intestinal serait absorbée sous forme inchangée (Guo et al, 2012 et 2014, Han et al, 2016).

Han et al (2016) ont identifié 7 métabolites du salidroside chez le rat, dont le métabolite O-sulfaté du tyrosol, ce qui soutient cette hypothèse.

Métabolite	Voie(s) empruntée(s)
M1	Glucurono-conjugaison
M2	Hydroxylation + déshydrogénation
M3	Hydroxylation + sulfo-conjugaison
M4	Dé-glycosylation + sulfo-conjugaison
M5	Sulfo-conjugaison
M6	Hydroxylation
M7	Déshydrogénation

Tableau 9 : Métabolites et voies de métabolisation du salidroside identifiés par Han et al (2016). Les formules semi-développées des métabolites sont fournies en annexe (12.2.2.8.).

Panossian et al (2010) ont souligné certaines modifications des paramètres pharmacocinétiques du salidroside lorsqu'il est administré dans un extrait plutôt que sous forme isolée chez le rat. L'élimination du salidroside est plus lente après la prise d'extrait SHR-5, ce qui suggère une concurrence d'autres composés pour les enzymes responsables du métabolisme. Le tyrosol plasmatique provient à la fois de l'extrait et de la métabolisation du salidroside contenu dans celui-ci. La conversion du salidroside en tyrosol est plus lente après administration de SHR-5, les enzymes glycolytiques intestinales hydrolysant également d'autres composants de l'extrait.

Plusieurs équipes ont étudié le risque d'interactions pharmacocinétiques entre les extraits hydro-alcooliques de *R. rosea* et certaines substances actives médicamenteuses.

Panossian et al (2009b) ont investigué la pharmacocinétique de la théophylline et de la warfarine après l'administration orale de l'extrait hydro-alcoolique de *R. rosea* SHR-5 chez le rat. Aucune modification statistiquement significative des paramètres pharmacocinétiques n'a été observée. La concentration plasmatique en warfarine a tout de même été impactée par la prise de SHR-5 : augmentation de 34% de la concentration plasmatique maximale (C_{max}) par rapport au groupe contrôle. Cette modification n'est cependant pas statistiquement significative et ne s'accompagne pas d'une modification significative du temps de prothrombine.

Hellum et al (2010) ont mis en évidence une inhibition puissante du CYP3A4 et de la P-gp (Permeability-GlycoProtein) par des extraits hydro-alcooliques de rhizomes norvégiens de *R. rosea*.

Bien que l'expérience ait été réalisée *in vitro*, les IC₅₀ (half-maximal Inhibitory Concentrations)¹⁴ observées pour le CYP3A4 sont similaires à celles de substances connues pour leur puissante inhibition chez l'homme (kétoconazole, et érythromycine). Aucune corrélation n'a pu être établie entre les IC₅₀ des extraits et leur teneur en salidroside, tyrosol, rosavine, rosarine ou rosine.

Une étude *in vivo* (Spanakis et al, 2013) indique que cette inhibition du CYP3A4 et de la P-gp est conservée chez le lapin (le CYP3A6 étant leur équivalent du CYP3A4 humain). Cette étude a été réalisée avec un extrait hydro alcoolique de *R. rosea* titré à 3,2% en rosavines.

Xu et al (2013) ont démontré une inhibition *in vitro* puissante du CYP2D6 par deux constituants de *R. rosea* : la rhodionine et la rhodiosine. En revanche, le salidroside, la rhodioline, le kaempférol (et son dérivé 3-sophoroside), l'acide gallique et la β -sitostérine se sont révélés incapables d'inhiber cet enzyme.

L'étude de Thu et al (2016a) attire l'attention sur la grande variabilité de l'inhibition du CYP3A4 et de la P-gp existant entre les différentes préparations commerciales à base d'extrait de *R. rosea*. Elle soutient les études précédentes selon lesquelles le salidroside, le tyrosol, la rosavine, la rosarine et la rosine ne sont pas des inhibiteurs du CYP3A4 et de la P-gp.

7.5.4. Excrétion

Zhang et al (2013) ont calculé une demi-vie d'élimination moyenne de moins d'une heure pour le salidroside (58,5 min) après injection i.v. D'autres études ont déterminé des valeurs légèrement différentes.

Étude	t _{1/2} après administration i.v.	t _{1/2} après administration i.g.
Chang et al, 2007	0,5 h (30 min)	1,1 h (66 min)
Guo et al, 2012	0,70 h (42 min)	1,32 h (79 min)

Tableau 10 : Demi-vies d'élimination du salidroside après administration i.v. ou i.g. chez le rat, selon Chang et al (2007) et Guo et al (2012).

L'élimination de ce composé depuis le plasma est donc très rapide, ce qui peut s'expliquer par sa grande polarité. Le salidroside est d'ailleurs majoritairement éliminé par voie urinaire (élimination rénale de 54% de la dose administrée en 48h), (Zhang et al, 2013). Guo et al (2014) ont confirmé cette information pour les voies i.v. et i.g.

¹⁴ Concentrations nécessaires pour obtenir 50% de l'inhibition maximale d'un processus étudié, en l'occurrence la métabolisation par le CYP3A4 et le transport par le biais de la P-gp.

L'excrétion biliaire ne représente que 1,85% de la dose (après 48h), (Zhang et al, 2013). Cette information a aussi été confirmée par Guo et al (2014) : seul 1,78% du salidroside administré a été retrouvé (sous forme intacte et de tyrosol) dans les fèces des rats sur une période de 72 heures après l'administration i.v. Le métabolisme semble donc impliqué en grande partie dans l'élimination du salidroside depuis le plasma.

Les données actuelles soutiennent une élimination rapide du salidroside, tant sous forme inchangée que sous forme d'aglycone, principalement par voie urinaire. Celle-ci est vraisemblablement complétée par un métabolisme dont la contribution exacte reste à déterminer.

7.5.5. Données provenant d'études cliniques

Panossian et al (2010) ont étudié la pharmacocinétique de l'extrait SHR-5 chez le rat et chez l'homme.

Chez l'homme, l'absorption du salidroside et de la rosavine est deux fois plus lente que chez le rat : temps pour atteindre la C_{max} (T_{max}) de deux heures au lieu d'une heure. L'élimination de ces deux composés est également plus lente chez l'homme que chez le rat. La rosavine est néanmoins sujette à une absorption et une élimination plus lentes que celles du salidroside, comme observé chez le rat.

Le salidroside se retrouve donc davantage concentré au niveau plasmatique que la rosavine et pour une durée plus importante, tant chez le rat que chez l'homme. Ceci a amené les auteurs à conclure que le salidroside serait le principal actif de l'extrait SHR-5 connu à ce jour. Les études *in vitro* et *in vivo* ultérieures se sont ainsi concentrées sur ce composé (voir 7.2.).

Thu et al (2016b) ont étudié l'influence de l'extrait SHR-5 sur les CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6 et 3A4 chez l'homme. Ils ont ainsi démontré une inhibition statistiquement significative du CYP2C9 par cet extrait ($p = 0,023$) mais aucun effet statistiquement significatif sur les autres enzymes. Ces données soutiennent une implication du CYP2C9 dans l'augmentation de la concentration plasmatique de warfarine observée chez le lapin par Panossian et al (2010). Il y a donc un risque théorique d'interaction entre les extraits de *R. rosea* et les substrats du CYP2C9, en particulier ceux à faible marge thérapeutique-toxique (warfarine, phénytoïne).

7.6. Études cliniques

L'étude d'Olsson et al (2009) n'est pas reprise dans cette section car les patients atteints d'épisodes dépressifs (y compris de TDM) en ont été exclus. Elle a cependant mis en évidence l'effet de *R. rosea* sur le taux de cortisol chez l'adulte (voir 7.2.).

Darbinyan et al (2007) ont démontré l'efficacité de l'extrait standardisé SHR-5 de *R. rosea* dans le TDM léger à modéré. Tant le score de l'Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D) global que les items spécifiques à l'insomnie, l'instabilité émotionnelle et la somatisation ont été améliorés par la prise de 340 et 680 mg/jour d'extrait ($p < 0,0001$).

Une légère amélioration de l'estime de soi s'est ajoutée à ces effets pour la dose de 680 mg/jour (mais l'effet de cette dose sur les scores d'instabilité émotionnelle et de somatisation est moindre que celui de la dose de 340 mg/jour), ($p < 0,0001$).

Le score du Beck Depression Inventory (BDI) a également été réduit de façon statistiquement significative ($p < 0,0001$) dans les deux groupes de traitement et de façon plus prononcée avec la plus forte dose d'extrait.

Cette étude possède un design intéressant : une période de run-in de 2 semaines a été observée pour réduire au maximum le risque d'interférence avec les traitements psychotropes ou antidépresseurs (qui ont dû être complètement arrêtés pour le 14^{ème} jour avant le début de l'essai). Par ailleurs, l'évaluation de la compliance des patients reflète bien les conditions réelles d'utilisation du produit. Il a été demandé aux participants de rapporter leurs boîtes de médicament et de répondre à un interrogatoire en fin d'étude. Il leur était donc possible de dissimuler leur manque de compliance.

Si l'utilisation d'un placebo peut sembler décevante (pas de comparaison à un traitement de référence), elle rend compte de l'adéquation des résultats avec les données cliniques relatives aux antidépresseurs conventionnels. Les ISRS et les ATC ne se sont pas montrés plus efficaces que le placebo dans la dépression légère à modérée.

Par ailleurs, utiliser un placebo évite une possible surestimation de l'efficacité du traitement. En effet, les participants de l'étude ont été suivis de façon rapprochée par des médecins (entretiens téléphoniques, consultations) et il ne leur était pas interdit de poursuivre une psychothérapie. Ces facteurs peuvent exercer un effet positif sur les symptômes dépressifs.

Observer une très légère amélioration non statistiquement significative des symptômes dans le groupe placebo permet d'être rassuré quant à l'ampleur de ce phénomène. S'il ne peut être totalement exclu, son intensité reste nettement inférieure à l'impact du traitement.

La population étudiée est cependant très restreinte : seuls 88 adultes de 18 à 70 ans ont été inclus. Les personnes souffrant de pathologies chroniques ont été exclues, ce qui ne permet pas de mettre en évidence d'éventuelles interactions médicamenteuses, notamment avec les médicaments des affections cardiovasculaires et du diabète¹⁵. De plus, l'étude étant monocentrique, il est difficile d'extrapoler les résultats observés à la population générale.

Comme le soulignent les auteurs, des études multicentriques à plus long terme et investiguant le mode d'action de *R. rosea* sont nécessaires.

Il est intéressant de remarquer que le critère d'inclusion relatif au BDI (score minimum de 13) n'était plus d'application au début du traitement (scores moyens des groupes A, B et C au début de l'étude : 12,23 ; 10,38 ; 11,33).¹⁶ En revanche, les scores HAM-D des participants étaient tous supérieurs à 21 en début de traitement. Les patients peuvent donc bien être considérés comme souffrant de dépression légère à modérée.

Mao et al (2015) ont conduit une étude sur 12 semaines visant à comparer l'action antidépressive de l'extrait standardisé SHR-5 de rhizome de *R. rosea* (340 mg/gélule) par rapport à celle d'un placebo et de la sertraline (50 mg/gélule) dans le TDM léger à modéré. Un schéma d'escalade de dose a été défini de façon à adapter la posologie aux besoins des participants. Au départ, chacun d'entre eux recevait 1 gélule par jour. Si la réduction du score HAM-D n'était pas supérieure à 50% après 2 semaines de traitement, le patient recevait 2 gélules par jour (et 3 après 6 semaines, 4 après 8 semaines si nécessaire). La dose maximale était donc de 1360 mg de SHR-5 ou de 200 mg de sertraline par jour.

Cette étude a mis en évidence une réduction du score HAM-D dans les groupes sertraline (- 8,2%) et *R. rosea* (- 5,1%) par rapport au placebo (- 4,6%). Les odds ratio correspondants sont de 1,39 pour *R. rosea* et de 1,90 pour la sertraline. Ces différents résultats ne sont pas statistiquement significatifs ($p = 0,79$). Il en va de même pour la modification des scores de BDI et de Clinical Global Impression of Change (CGI/C).

¹⁵ *R. rosea* étant connue pour exercer une action protectrice sur le système cardiovasculaire ainsi qu'un effet antidiabétique, des interactions pharmacodynamiques avec les médicaments de ces sphères sont plausibles. Des interactions pharmacocinétiques ne peuvent pas non plus être exclues.

¹⁶ Le score BDI des patients s'est donc amélioré durant la période de run-in. Il pourrait s'agir d'un effet de régression à la moyenne ou d'un effet « placebo » lié à l'inclusion dans une étude clinique.

Aucune différence statistiquement significative n'a pu être détectée entre les trois groupes, comme le souligne également la répartition des arrêts de traitement pour inefficacité (2 cas dans chacun des groupes). Les résultats précités ne sont pas cliniquement pertinents : les réductions observées dans les scores ne diffèrent que très peu entre les groupes.

Le manque de significativité statistique des résultats est notamment lié à la forte proportion d'individus perdus de vue au cours de l'étude (8 patients). Le nombre de sujets ayant totalement complété le protocole est insuffisant pour garantir la puissance statistique nécessaire estimée a priori par les chercheurs.¹⁷

Si l'effet de la sertraline semble supérieur à celui de *R. rosea*, il faut préciser que les patients inclus dans le groupe « sertraline » présentaient un score HAM-D initial plus élevé que ceux du groupe « *R. rosea* » (15,4 contre 14,4, respectivement). L'efficacité des ISRS augmentant avec la sévérité du TDM, il est hasardeux de conclure en une réelle supériorité de la sertraline par rapport à *R. rosea* à partir de ces données ou inversement.

Par ailleurs, le schéma d'escalade de dose ne permet pas à tous les patients de recevoir 12 semaines de traitement efficace. En effet, il faut généralement 8 à 12 semaines pour voir se développer l'action antidépressive des médicaments conventionnels comme la sertraline (CBIP, 2022a). Or, certains patients n'auront commencé à recevoir une dose efficace qu'après 8 semaines (soit pour une durée de 4 semaines). Un tel effet ne peut être exclu pour *R. rosea*.

Gao et al (2020) ont tenté de démontrer l'efficacité et la sécurité de l'emploi de *R. rosea* en association avec la sertraline dans le TDM léger à modéré. Deux groupes (B et C) de patients ont reçu de la sertraline en association avec *R. rosea* (0,6 et 0,3 g/jour, respectivement) tandis que le groupe A n'a reçu que de la sertraline.

Les scores HAM-D, BDI et CGI/C ont été améliorés de façon statistiquement significative ($p < 0,05$) dans tous les groupes et ce dès 6 semaines (à l'exception du groupe A où le score CGI/C a été amélioré après 12 semaines). L'efficacité était significativement ($p < 0,05$) supérieure dans le groupe ayant reçu une plus forte dose de *R. rosea* (0,6 g/jour) par rapport au groupe ayant reçu une dose plus faible (0,3 g/jour).

Les auteurs ne précisent cependant pas le dosage unitaire des comprimés de sertraline et le type d'extrait de *R. rosea* utilisé (« *Rhodiola* capsule »).

¹⁷ Il aurait fallu obtenir les données complètes pour 16 patients dans chaque groupe. Seuls 14 sujets « placebo », 10 sujets « sertraline » et 16 sujets « *R. rosea* » sont restés dans l'étude jusqu'à sa fin.

L'article cite néanmoins la firme Pfizer Pharmaceuticals Limited (Chine) comme fabriquant des comprimés de sertraline. Cette firme propose de la sertraline (Zoloft®) dosée à 25, 50 ou 100 mg (commerciaux), ainsi que les dosages commandés dans le cadre d'une étude clinique. (Pfizer Pharmaceuticals, 2021). Si les comprimés utilisés contenaient moins de 50 mg de sertraline (dose minimale de départ de ce traitement), les résultats de l'étude seraient nettement moins intéressants. En effet, un tel dosage empêcherait la sertraline d'exercer son effet thérapeutique maximal et mènerait à une surestimation de l'effet de *R. rosea*.

De plus, le score BDI de départ est plus faible dans le groupe recevant uniquement de la sertraline (groupe A : 19,8) par rapport aux groupes recevant la sertraline associée à l'extrait de *R. rosea* (22 et 21,8).

L'étude reste intéressante pour investiguer les effets de *R. rosea* dans le TDM mais ne permettent pas de les comparer avec ceux de la sertraline. On peut en conclure qu'un traitement de 12 semaines avec un extrait de *R. rosea* semble réduire de façon statistiquement significative les scores HAM-D, BDI et CGI/C.

8. Sécurité

8.1. Effets indésirables, interactions médicamenteuses et recommandations

8.1.1. Effets indésirables

8.1.1.1. Données provenant des études pré-cliniques

Étude	Modèle	Substance testée	Aucune modification des paramètres suivants
Burgos & Hancke, 1991	Rats	Extrait SHR-5 1,0 à 3,4 g/kg/jour (<i>per os</i>) 90 jours	Poids, comportement, apparence
Hancke & Burgos, 1992	Porcelets	Extrait SHR-5 0,142 à 1,43 g/kg/jour (<i>per os</i>) 90 jours	Paramètres hématologiques, glycémie, triglycérides, créatinine kinase, urémie, protéinémie
Hancke et al, 1993	Souris	Extrait SHR-5 100 et 500 mg/kg/jour (i.p.) 90 jours	Comportement, paramètres neurologiques, mortalité
Bjellin et al, 1988	Cellules V79	« Organes sous-terrains » de <i>R. rosea</i>	/

Tableau 11 : Caractéristiques des études toxicologiques non publiées i.p. = intrapéritonéale. Ces études sont reprises dans la bibliographie mais les documents originaux n'ont pas pu être consultés.

Peu de données ont été publiées (seule l'étude de Zhu et al, 2010).

Les autres informations proviennent de l'EMA (2012)¹⁸.

Hancke et Burgos (1992) ont mis en évidence une augmentation des transaminases, vraisemblablement due à la croissance des porcelets (augmentation de leur métabolisme hépatique). Bjellin et al (1988) ont démontré de « faibles effets cytotoxiques » *in vitro*. Il est difficile de se prononcer sur cette information compte tenu du manque de données relatives à cette étude.

Zhu et al (2010) ont investigué la géno-toxicité du salidroside *in vitro* et *in vivo*. Les tests d'Ames, d'aberrations chromosomiques et des micronoyaux n'ont pas permis d'identifier un effet géno-toxique du salidroside. Les doses utilisées *in vivo* (test des micronoyaux : 375 ; 750 et 1500 mg/kg/jour) sont supérieures à celles utilisées dans la pratique clinique (voir 9).

8.1.1.2. Données provenant des études cliniques

Les données cliniques actuelles n'ont pas démontré d'effets indésirables sévères associés à la prise de *R. rosea* (Darbinyan et al, 2007 ; Olsson et al, 2009 ; Mao et al, 2015 ; Gao et al, 2020)¹⁹. Les 3 premiers essais ont été réalisés avec l'extrait SHR-5. Aucune donnée relative à l'extrait employé par Gao et al (2020) n'est disponible dans la littérature. Une prise de contact par courrier électronique avec l'auteur pour correspondance n'a pas donné de résultat (absence de réponse).

L'extrait SHR-5 de *R. rosea* semble également générer moins d'événements indésirables non-sévères que la sertraline (50 à 200 mg/jour). Ainsi, seuls de la nervosité et des vertiges ont été rapportés par les utilisateurs de *R. rosea* tandis que la sertraline a entraîné des effets très variés. Deux patients traités par sertraline ont quitté une étude en raison des effets indésirables expérimentés (palpitations, maux de tête, insomnie et dysfonction sexuelle) (Mao et al, 2015).

L'étude de Gao et al (2020) soutient que l'extrait de *R. rosea* permet d'atténuer certains effets indésirables de la sertraline lorsqu'il est administré de façon concomitante. Étant donné le manque d'informations relatives aux traitements, cette information reste à confirmer par d'autres investigations cliniques.

¹⁸ Recherche supplémentaire dans PubMed : « *Rhodiola* » (MeSH) AND « toxicology » (MeSH) n'a donné aucun résultat. « *Rhodiola* » AND « Toxicity » a donné 27 résultats dont 26 ont été exclus (études évaluant la protection de *R. rosea* à l'encontre de certaines substances toxiques). Seule l'étude de Thu et al (2010) a été retenue de cette dernière recherche.

¹⁹ La sertraline n'a pas non plus engendré d'effets indésirables sévères dans ces études.

	Placebo (n = 18)	Sertraline (n = 19)	<i>R. rosea</i> (n = 20)
% de sujets ayant expérimenté au moins un effet indésirable (p = 0,012)	17 %	63 %	30 %
Nombre total d'effets indésirables rapportés	14	52	12
Nausée	0	10	0
Troubles de la fonction sexuelle	0	7	0
Modification de l'appétit	0	4	0
Insomnie	0	4	0
Palpitations	0	3	0
Troubles gastro-intestinaux	0	3	0
Somnolence	0	3	0
Sécheresse buccale	0	2	0
Fatigue	0	2	0
Céphalée	0	2	0
Nervosité	2	2	2
Vertiges	0	0	2

Tableau 12 : Détail des effets indésirables observés chez l'homme (Mao et al, 2015). Le tableau ci-dessus est une traduction de celui fourni dans l'article de Mao et al, 2015. Il ne reprend que les effets indésirables notifiés par plus d'un patient.

	A : sertraline (n = 32)	B : sertraline + <i>R. rosea</i> 0,6 g/j (n = 33)	C : sertraline + <i>R. rosea</i> 0,3 g/j (n = 33)
Effets indésirables non sévères (p = 0,008)	19	3	6
Vertiges	2	1	1
Sécheresse buccale	1	0	0
Fatigue	1	0	1
Insomnie	1	0	0
Nausée	1	1	1
Troubles de la fonction sexuelle	3	0	0
Modification de l'appétit	1	0	0
Nervosité	2	0	0
Palpitations	1	0	0
Troubles gastro-intestinaux	3	1	2
Céphalées	1	0	0
Somnolence	1	0	1

Table 13 : Détail des effets indésirables observés chez l'homme (Gao et al, 2020). Le tableau ci-dessus est une traduction de celui fourni dans l'article de Gao et al, 2020. Il ne reprend que les effets indésirables notifiés par plus d'un patient (ce qui semble incohérent avec certaines lignes du tableau mais aucune réponse n'a été fournie par l'auteur pour correspondance à ce sujet).

Aucune modification de la tension, du rythme cardiaque, du poids corporel (Gao et al, 2020) ou des tests biologiques (formule sanguine, électrolytes, fonctions rénale, hépatique et thyroïdienne), (Mao et al, 2015) n'a été observée chez les patients traités par sertraline et *R. rosea*.

En conclusion, le profil d'effets indésirables issu des études cliniques réalisées à ce jour semble plus favorable lors d'un traitement par l'extrait SHR-5 que par la sertraline mais des données supplémentaires restent nécessaires pour établir la sécurité de son usage.

8.1.1.3. Données de pharmacovigilance

Concernant la notification d'effets indésirables, le médicament Rodizen® n'apparaît pas dans la base de données EudraVigilance²⁰. En revanche, des données sont disponibles dans VigiBase²¹. Au total, 270 notifications ont été enregistrées (en date du 31 janvier 2022). Les principaux systèmes concernés par les effets indésirables sont les systèmes nerveux, cardiovasculaire et gastro-intestinal ainsi que la peau et les tissus mous. Il faut cependant rester prudent dans l'interprétation de ces données puisque les notifications concernent des effets indésirables suspectés mais pas nécessairement avérés.

Le RCP du Rodizen® mentionne deux cas d'effets indésirables : une hypersensibilité et une hypoglycémie (Schwabe Pharma, 2021).

8.1.2. Interactions médicamenteuses

Le site de l'European Scientific Cooperative on Phytotherapy (ES COP) ne reprend pas *R. rosea* dans son tableau d'interactions plantes – médicaments (il n'y a d'ailleurs pas de monographie disponible pour cette plante), (ES COP, 2021).

Les données cliniques (Thu et al, 2016b) montrent une inhibition modérée du CYP2C9 par l'extrait SHR-5. La prudence est de mise lors d'une co-médication avec un substrat du CYP2C9 à faible marge thérapeutique-toxique (voir 7.5.3.). D'autres interactions pharmacocinétiques ne peuvent être exclues à l'heure actuelle.

Un rapport de cas (Maniscalco et al, 2015)²² incite à la plus grande prudence quant à l'administration concomitante d'extrait de *R. rosea* avec un antidépresseur conventionnel. Une patiente de 68 ans sous paroxétine (dose journalière de 20 mg) depuis plus d'un an a présenté un tableau évoquant un syndrome sérotoninergique dans le cadre de la prise d'un complément alimentaires à base de *R. rosea* (depuis une quinzaine de jours, en automédication).

²⁰ Recherche par substance « *Rhodiola* », « *Rhodiola rosea* » et recherche par produit « Rodizen® »

²¹ « Rodizen® »

²² La notification de ce cas dans la base de donnée VigiBase n'a pas pu être vérifiée. Il n'y a cependant pas eu de modification du résumé des caractéristiques du produit concernant le Rodizen® depuis. Soit l'effet n'a pas été notifié, soit la notification n'a pas permis d'établir un lien de causalité.

L'arrêt des deux médicaments a permis son rétablissement complet. Le mécanisme sous-jacent n'a pas été élucidé mais des hypothèses ont été formulées par les soignants :

- Une interaction pharmacodynamique pourrait être en cause : la paroxétine et *R. rosea* sont toutes deux connues pour leur action sur le système sérotoninergique.
- Une interaction pharmacocinétique ne peut être exclue. La paroxétine est un substrat du CYP2D6 et de la P-gp. Bien que les données chez l'homme soient manquantes, une inhibition de ces enzymes par les extraits de *R. rosea* est plausible compte tenu de certaines observations *in vitro* et *in vivo* (voir 7.5.3.). La paroxétine pourrait également inhiber le métabolisme de l'extrait de *R. rosea* en inhibant le CYP2D6 (Maniscalco et al, 2015).

L'équipe de Brichenko et al (1986) a cependant démontré la possibilité de l'usage concomitant d'ATC (dose moyenne supérieure à 150 mg/kg, molécules non précisées) avec un extrait fluide de *R. rosea* (15 à 20 gouttes 2 fois/jour) chez 21 patients atteints de dépression avec symptômes psychotiques. Les meilleurs résultats ont été obtenus chez les patients présentant de l'anxiété et/ou de l'asthénie tandis que les phobies et l'hystérie ont été aggravées. Certains effets indésirables des ATC (constipation, tachycardie, tremblements et maux de tête) ont été réduit par l'adjonction de l'extrait de *R. rosea*.

Bien que réalisée chez des patients ne souffrant pas de TDM et que les données précises sur les interventions soient manquantes, cette étude suggère une association sûre et efficace des ATC avec les extraits de *R. rosea* (Brichenko et al, 1986).

8.1.3. Recommandations particulières

Étant donné le manque d'informations concernant la sécurité des extraits de *R. rosea* dans les populations suivantes, leur usage est déconseillé chez ces patients : enfants (< 18 ans), femmes enceintes ou allaitantes, patients souffrant d'insuffisance hépatique ou rénale (Schwabe Pharma, 2021 ; EMA, 2012).

8.2. Autres risques liés à la consommation d'extraits de *R. rosea*

Les plantes médicinales comme *R. rosea* peuvent contenir diverses substances toxiques (métaux lourds, ...) ainsi que des micro-organismes.

De plus, les préparations à base de *R. rosea* ont parfois une composition différente de celle annoncée sur le conditionnement (Thu et al, 2016a). Le principal risque de substitution des extraits de *R. rosea* concerne d'autres espèces du même genre.

R. crenulata, plus utilisée en médecine traditionnelle chinoise que *R. rosea*, est souvent retrouvée dans les extraits provenant de Chine. Ce pays est le principal producteur mondial de matières premières et d'extraits de *R. rosea* (Bejar et al, 2017).

La substitution n'est pas toujours volontaire : les deux espèces coexistent dans certaines régions de Chine et du Tibet, *R. crenulata* est naturellement plus abondante que *R. rosea*, les parties souterraines sont très difficiles à distinguer entre les espèces une fois séparées du reste de la plante et la nomenclature chinoise prête à confusion²³ (Bejar et al, 2017).

La Pharmacopée Européenne, version 10.8 (EDQM, 2022) ne comprend pas de monographie dédiée à cette plante. Les firmes responsables de la production des médicaments et des compléments alimentaires commercialisés dans les états membres de l'Union Européenne ont donc deux possibilités pour analyser les matières premières et produits à base de *R. rosea* : soit se référer à une monographie issue d'une autre pharmacopée officielle, soit élaborer leurs propres monographies. Ces-dernières s'inspirent des critères généraux de la Pharmacopée Européenne.

La Pharmacopée Américaine propose une monographie associée aux matières premières et extraits de *R. rosea*. Ainsi, les racines et rhizomes séchés doivent contenir au minimum 0,3% de rosavines et 0,08% de salidroside (le rapport entre ces deux concentrations étant habituellement proche de 3 : 1). Ces teneurs sont mesurées par Chromatographie Liquide Haute Performance (HPLC), (« *Rhodiola rosea* and *Rhodiola rosea*. Extract », 2014).

La quantification combinée du salidroside et des rosavines revêt une importance capitale pour identifier *R. rosea*. Bien que la plupart des espèces du genre *Rhodiola* ne présentent pas de rosavines dans leurs parties souterraines, certaines en sont pourvues (notamment *R. sachalinensis*) mais dans des proportions différentes de *R. rosea* (Bejar et al, 2017).

Les matières premières sont aussi soumises à un contrôle macroscopique et microscopique, une Chromatographie sur Couche Mince (CCM) ainsi qu'une évaluation de leur qualité microbiologique et de leur teneur en métaux lourds. Elles ne peuvent pas non plus contenir plus de 2,0% de substances organiques étrangères (comme les organes d'autres espèces de *Rhodiola*), (« *Rhodiola rosea* and *Rhodiola rosea*. Extract », 2014).

²³ La dénomination « Hong jing tian » de la pharmacopée chinoise désigne plusieurs espèces de *Rhodiola* parmi lesquelles *R. rosea* et *R. crenulata*. « Da hua hong jing tian » est le terme actuellement associé à *R. crenulata* mais il n'est pas systématiquement employé (Bejar et al, 2017).

Pour les extraits secs hydro-alcooliques, les méthodes employées pour l'identification sont identiques (CCM, HPLC, examens macroscopique et microscopique). Le « Drug-Extract Ratio » (DER) doit se situer entre 1,5 : 1 et 5 : 1. Les concentrations en rosavines et en salidroside effectives doivent être comprises entre 90 et 110% des valeurs indiquées sur le conditionnement. Les teneurs en rosarine, rosavine et rosine ont des proportions d'environ 2,5 : 6,0 : 1,5, respectivement (« *Rhodiola rosea* and *Rhodiola rosea*. Extract », 2014).

Les teneurs en métaux lourds et en microorganismes (y compris *Salmonella* et *Escherichia coli*) doivent aussi être déterminées afin de garantir la sécurité des consommateurs (« *Rhodiola rosea* and *Rhodiola rosea*. Extract », 2014).

8.3. Risques liés à la consommation de compléments alimentaires

La majorité des produits à base d'extrait de *R. rosea* commercialisés sont des compléments alimentaires. Comme expliqué dans la section 6.2.3., les compléments disponibles en Belgique présentent une très grande hétérogénéité de leurs principales caractéristiques.²⁴

Le plus grand risque lié aux compléments alimentaires réside en leur évaluation bien moins approfondie que celle des médicaments. En Belgique, les compléments alimentaires doivent être notifiés auprès du SPF Santé Publique, Sécurité de la Chaîne Alimentaire et Environnement. La procédure de notification comprend une analyse des données suivantes :

- La composition qualitative et quantitative complète du produit (y compris les nutriments ajoutés pour les produits enrichis, les plantes non autorisées figurant dans la liste 1 de l'Arrêté Royal Plantes – plantes interdites).
- Les données nutritionnelles du complément
- Les informations relatives aux substances actives (non-toxicité)
- Les mentions présentes sur l'étiquetage du produit (SPF Santé Publique, 2021b).

De plus, le dossier de notification des compléments alimentaires à base de plantes doit comporter des informations supplémentaires relatives à l'analyse du produit (coordonnées du laboratoire ; identité, coordonnées et signature du responsable de ce laboratoire ; date, méthode et résultats des tests réalisés), (SPF Santé Publique, 2021c). Ceci permet d'assurer une sécurité relative des utilisateurs de ces compléments, la falsification et la contamination restant possibles.

²⁴ Cette hétérogénéité semble cependant bien plus marquée dans certaines régions du monde, notamment en Asie (Thu et al, 2016a).

En revanche, aucune donnée préclinique ou clinique attestant de l'efficacité de ces préparations n'est requise pour la notification. Les patients peuvent également se procurer des produits non notifiés en Belgique, notamment par Internet.

Dans le cas de *R. rosea*, il faut préciser que l'enregistrement du médicament Rodizen® s'est fondé sur l'ancienneté de l'usage (traditionnal use) et non sur un dossier aussi documenté que celui des médicaments à usage bien établi (well-established use). Il y a donc peu de différences entre les données disponibles pour les compléments alimentaires notifiés en Belgique et le Rodizen®.

La principale différence entre le Rodizen® et les compléments alimentaires à base de *R. rosea* réside en la fréquence des analyses de qualité. Si chaque lot de médicament est contrôlé, les compléments alimentaires sont soumis à des contrôles bien moins fréquents (« réguliers »).

9. Discussion de la balance bénéfico-risque et implications pratiques

Les données cliniques concernant l'usage de l'extrait SHR-5 chez les patients atteints de TDM léger à modéré suggèrent une efficacité moindre que celle de la sertraline mais non nulle. L'extrait SHR-5 ne peut cependant pas être considéré comme cliniquement plus efficace qu'un placebo dans le TDM léger à modéré, tout comme la sertraline (Bongiorno, 2015 ; Mao et al, 2015).

La sécurité d'emploi de cet extrait semble toutefois meilleure que celle de la sertraline (Mao et al, 2015) mais doit encore être confirmée à plus large échelle et en conditions réelles d'utilisation.

En l'état actuel des connaissances, il n'est donc pas possible de statuer sur la balance bénéfico-risque dans la population générale. L'EMA a ainsi appelé les firmes pharmaceutiques, les états membres et leurs institutions, associations et organisations intéressées à fournir au CHMP toutes les nouvelles données susceptibles d'intervenir dans la révision de la monographie relative à *R. rosea* (EMA, 2021). Aucune mise à jour de la monographie n'a été publiée pour l'instant (en date du 1^{er} février 2022).

L'emploi de *R. rosea* chez les patients souffrant de symptômes dépressifs doit donc se faire avec prudence, moyennant une évaluation individuelle des bénéfices et des risques escomptés. Son usage doit également s'inscrire dans une approche thérapeutique multifactorielle.

Les principaux critères devant être évalués sont les suivants :

- *La nature et la sévérité de l'affection.* Un diagnostic médical s'impose. En absence de données concernant le TDM sévère, il est exclu de proposer une monothérapie à base de *R. rosea* dans ces cas. Une association d'un antidépresseur conventionnel avec *R. rosea* ne se justifie pas dans la pratique en raison du manque de données cliniques à ce sujet.
- *La présence de co-médications pouvant interagir avec l'extrait de R. rosea* (sur base des données cliniques). Un avis médical et un suivi s'imposent pour tout patient prenant un ou plusieurs médicaments (MHA, 2016), en particulier les substrats du CYP2C9 à marge thérapeutique-toxique étroite (warfarine, phénytoïne). D'autres situations sont potentiellement à risque comme la prise concomitante d'un contraceptif oral (possible diminution de l'efficacité), d'un antidépresseur, de médicaments agissant sur le système cardiovasculaire ou d'antidiabétiques (potentialisation de leurs effets), (MHA, 2016).
- *La présence d'une contre-indication* : hypersensibilité à l'un des constituants (Schwabe Pharma, 2021), utilisation concomitante d'un IMAO comme pour les antidépresseurs conventionnels, (MHA, 2016).

Le TDM est une affection invalidante et à l'évolution potentiellement fatale (suicide, favorisation de maladies cardiovasculaires, ...), pour laquelle les traitements médicamenteux actuels présentent des limites non négligeables (voir 5.2.2.), (OMS, 2021).

Les extraits de *R. rosea* peuvent dès lors présenter une balance bénéfice-risque favorable chez les patients souffrant d'un TDM léger à modéré résistant ou récurrent malgré une prise en charge adéquate.

Les posologies suivantes sont renseignées par l'EMA (2012) pour le soulagement de l'anxiété.

- Extrait SHR-5 : 144 mg 1 à 2 fois par jour (1,4 à 7,8 mg de salidroside/jour, 2,9 à 17,3 mg de rosavines/jour)
- Extrait WS1375 (Rodizen®) : 200 mg (1 comprimé) 1 à 2 fois par jour (Schwabe Pharma, 2021), soit 2 à 4 mg de salidroside/jour (au moins) et 6 à 32 mg de rosavines/jour

Darbinyan et al, 2007, ont documenté un usage sûr de 340 à 680 mg/jour d'extrait SHR-5 pour le TDM léger à modéré, ce qui correspond à :

- 3,4 à 9,2 mg de salidroside/jour (340 mg) et 6,8 à 18,4 mg de salidroside/jour (680 mg)
- 6,8 à 20,4 mg de rosavine/jour (340 mg) et 13,6 à 40,8 mg de rosavine/jour (680 mg)

Les quantités de salidroside et de rosavine ont été calculées sur base des limites supérieures et inférieures de standardisations de l'extrait SHR-5 fournie dans les différentes études (pré)cliniques (voir annexe IV : 12.4.). En effet, l'EMA Final Assessment Report et l'article de Darbinyan et al (2007) ne mentionnent pas de teneurs en salidroside et en rosavine.

Concernant les risques présentés au point 8.2., ceux-ci peuvent être raisonnablement minimisés en utilisant des extraits standardisés et accompagnés de certificats d'analyse répondant aux normes de la Pharmacopée Américaine.

10. Conclusion

R. rosea a été étudiée *in vitro* et *in vivo* afin de déterminer son profil d'efficacité et de sécurité. Néanmoins, la faible quantité de données cliniques dans le cadre du TDM incite à la prudence, en particulier chez les patients prenant un ou plusieurs autres médicaments. Le pharmacien déconseillera ainsi l'usage d'un extrait de *R. rosea* chez des patients traités par antidépresseurs conventionnels, IMAO, substrats du CYP2C9 à faible marge thérapeutique-toxique (phénytoïne, warfarine), antidiabétiques oraux ou parentéraux et antihypertenseurs, Pour les patientes sous contraceptif oral, le pharmacien leur conseillera d'utiliser une méthode contraceptive supplémentaire et leur en expliquera la raison.

En cas de demande de délivrance de produits à base de *R. rosea*, le pharmacien sera vigilant à ne pas en délivrer dans certaines populations : enfants et adolescents de moins de 18 ans, femmes enceintes ou allaitantes, patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique.

L'ancienneté de l'usage et le caractère bénin des effets indésirables observés permettent toutefois de soutenir l'utilisation de *R. rosea* chez les patients :

- Atteints de symptômes dépressifs, après exclusion d'un TDM, de causes médicamenteuses ou de pathologies particulières (voir 5.1.1.). Il s'agit ici de prévenir l'apparition d'un TDM.

- Atteints de TDM léger diagnostiqué et souhaitant un traitement complémentaire aux approches non-pharmacologiques (les antidépresseurs conventionnels n'ayant pas leur place dans ce cas).
- Atteints de TDM léger (à modéré) persistant qui résiste aux antidépresseurs conventionnels. Cette utilisation doit se faire en accord avec le patient et les autres prestataires de soins (médecin généraliste, psychologue ou psychiatre). Il est exclu d'instaurer une monothérapie à base de *R. rosea* chez ces patients sans un avis médical préalable (risque de ne pas traiter suffisamment le TDM).

Le pharmacien doit toujours inciter le patient à consulter un spécialiste (psychologue, psychiatre) pour un diagnostic et, si possible, une prescription adaptée (doses quotidiennes de salidroside et de rosavines). Il doit aussi veiller à ce que la prise en charge du patient reste multimodale et suivre les effets du traitement.

À l'heure actuelle, la place de *R. rosea* dans le traitement du TDM reste donc limitée. Il ressort un besoin indiscutable de données cliniques supplémentaires pour permettre à *R. rosea* de figurer parmi les traitements pharmacologiques de cette affection.

11. Bibliographie

Note importante : les études de Bjellin et al (1988), Burgos & Hancke (1991), Hancke & Burgos (1992) et Hancke et al (1993) sont reprises dans cette section mais les documents originaux n'ont pas pu être consultés (études non publiées). Les informations utilisées dans le travail proviennent de l'European Final Assessment Report (EMA, 2012).

AFMPS. (2021). *Listes de matières premières*. Disponible sur : https://www.afmps.be/fr/humain/produits_particuliers/matieres_premieres/matieres_premieres_autorisees, consulté le 4 octobre 2021

Amsterdam, J. D., & Panossian, A. G. (2016). *Rhodiola rosea* L. as a putative botanical antidepressant. *Phytomedicine : International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology*, 23(7), 770-783. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2016.02.009>

APB. (2021). *Matières premières dans les préparations magistrales et officinales*. Disponible sur : <https://www.apb.be/fr/my/preparation-magistrale/-Reglementation/Reglementation-des-mati%C3%A8res-premi%C3%A8res/Pages/Matieres-premieres-dans-les-preparations-magistrales-et-officinales.aspx>, consulté le 16 octobre 2021

Bejar, E., Upton, R., & II, J. (2017). Adulteration of *Rhodiola* (*Rhodiola rosea*) Rhizome and Root and Extracts. *Botanical Adulterants Program by The American Botanical Council*, 1-8. Disponible sur : <http://herbalgram.org/news/press-releases/2017/botanical-adulterants-program-releases-new-bulletin-on-substitution-of-rhodiola-rosea-with-other-rhodiolas-species/>, consulté le 16 octobre 2021

Bjellin, L., Löwkvist, B., & Thorsson, L. (1988). *Cytotoxicity test of a herbal extract (Sedum rosea)*. Swedish Herbal Institute (non publié).

Bongiorno, P. (2015). *Rhodiola Rosea* vs Sertraline for Major Depression. *Natural Medicine Journal*, 7(9), <https://www.naturalmedicinejournal.com/journal/2015-09/rhodiola-rosea-vs-sertraline-major-depression>, consulté le 3 janvier 2022

Brichenko, V. S., Kupriyanova, I. E., & Skorokhodova, T. F. (1986). The use of herbal adaptogens together with tricyclic antidepressants in patients with psychogenic depressions, *Modern Problems of Pharmacology and Search for New Medicines*, 2, 58-60. https://scholar.google.be/scholar_url?url=http://www.scicompdf.se/rosenrot/brichenko3.pdf&hl=fr&sa=X&ei=gTrsYc6NOduSy9YPxcKGuAc&scisig=AAGBfm1Hh4C7_XhMr38CI03yo7GZGYAYpQ&oi=scholar

Burgos, R., & Hancke, J. (1991). *Long-term toxicity test. 3 months subchronic toxicity test for Sedum rosea*. Swedish Herbal Institute (non publié)

CBIP, Folia pharmacotherapeutica juillet 2018 - Dépression chez l'adulte : une recommandation de bonne pratique médicale et une méta-analyse, <https://www.cbip.be/fr/articles/query?number=F45F07B>, consulté le 18 septembre 2021

CBIP, Répertoire commenté des médicaments - système nerveux - Antidépresseurs, <https://www.cbip.be/fr/chapters/11?matches=Antid%C3%A9presseurs%7Cantid%C3%A9presseurs&frag=7997>, consulté le 7 janvier 2022 (noté 2022a dans le texte)

CBIP, Répertoire commenté des médicaments - système nerveux - Hypnotiques, sédatifs et anxiolytiques - Autres préparations à base de plantes, https://www.cbip.be/fr/chapters/11?frag=18101&view=pvt&vmp_group=33407, consulté le 7 janvier 2022 (noté 2022b dans le texte)

- Chang, Y.-W., Yao, H.-T., Hsieh, S.-H., Lu, T.-J., & Yeh, T.-K. (2007). Quantitative determination of salidroside in rat plasma by on-line solid-phase extraction integrated with high-performance liquid chromatography/electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography. B, Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*, 857(1), 164-169. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2007.06.029>
- Chen, Q. G., Zeng, Y. S., Qu, Z. Q., Tang, J. Y., Qin, Y. J., Chung, P., Wong, R., & Hägg, U. (2009). The effects of *Rhodiola rosea* extract on 5-HT level, cell proliferation and quantity of neurons at cerebral hippocampus of depressive rats. *Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology*, 16(9), 830-838. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2009.03.011>
- Chiang, H.-M., Chien, Y.-C., Wu, C.-H., Kuo, Y.-H., Wu, W.-C., Pan, Y.-Y., Su, Y.-H., & Wen, K.-C. (2014). Hydroalcoholic extract of *Rhodiola rosea* L. (*Crassulaceae*) and its hydrolysate inhibit melanogenesis in B16F0 cells by regulating the CREB/MITF/tyrosinase pathway. *Food and Chemical Toxicology: An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association*, 65, 129-139. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2013.12.032>
- Cifani, C., Micioni Di Bonaventura, M. V., Vitale, G., Ruggieri, V., Ciccocioppo, R., & Massi, M. (2010). Effect of salidroside, active principle of *Rhodiola rosea* extract, on binge eating. *Physiology & Behavior*, 101(5), 555-562. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2010.09.006>
- Darbinyan, V., Aslanyan, G., Amroyan, E., Gabrielyan, E., Malmström, C., & Panossian, A. (2007). Clinical trial of *Rhodiola rosea* L. extract SHR-5 in the treatment of mild to moderate depression. *Nordic journal of psychiatry*, 61, 343-348. <https://doi.org/10.1080/08039480701643290>
- Declercq, T., Callens, J., Cloetens, H., De Lepeleire, J., Habraken, H., & van den Aemele, H. (2016). *Recommandation de Bonne Pratique—La dépression chez l'adulte*. Domus Medica. Disponible sur : <https://www.ebpnet.be/fr/pages/display.aspx?ebmid=ebm0111b>, consulté le 3 octobre 2021
- EDQM. (2022). *European Pharmacopoeia 10.8*. Disponible sur : <https://pheur.edqm.eu/app/10-8/search/>, consulté le 7 janvier 2022
- EMA. (2008). *Reflexion paper—Adaptogenic concept*. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/adaptogenic-concept>, consulté le 26 juillet 2021
- EMA. (2012). *Final Assessment report on Rhodiola rosea L., rhizoma et radix*. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/rhodiola-roseae-rhizoma-et-radix>, consulté le 26 juillet 2021
- EMA. (2021). *Call for scientific data for the periodic review of the monograph on Rhodiola rosea rhizoma et radix*. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/rhodiola-roseae-rhizoma-et-radix>, consulté le 26 juillet 2021
- ESCOP. (2021). *ESCOP herbal monographs : Online viewing. ESCOP*. <https://escop.com/escop-products/>, consulté le 7 janvier 2022
- Florealpes. (2018). *FLOREALPES : Rhodiola rosea / Rhodiola / Crassulaceae / Fiche détaillée Fleurs des Hautes-Alpes*. https://www.florealpes.com/fiche_rhodiolarosea.php, consulté le 17 octobre 2021
- Gao, L., Wu, C., Liao, Y., & Wang, J. (2020). Antidepressant effects of *Rhodiola* capsule combined with sertraline for major depressive disorder : A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Journal of Affective Disorders*, 265, 99-103. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.01.065>
- Gillot, C. (2020). *MPHAM116—Pharmacologie appliquée : Neurologie* [PowerPoint presentation]. Disponible sur : <https://webcampus.unamur.be>
- Gourdin, M. (2021). *MPHAM212—Sémiopathologie, y compris premiers secours : Sémiopathologie neurologique (AVC)* [Lecture notes]. Disponible sur : <https://webcampus.unamur.be>

- Guo, N., Hu, Z., Fan, X., Zheng, J., Zhang, D., Xu, T., Yu, T., Wang, Y., & Li, H. (2012). Simultaneous determination of salidroside and its aglycone metabolite p-tyrosol in rat plasma by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 17(4), 4733-4754. <https://doi.org/10.3390/molecules17044733>
- Guo, N., Zhu, M., Han, X., Sui, D., Wang, Y., & Yang, Q. (2014). The Metabolism of Salidroside to Its Aglycone p-Tyrosol in Rats following the Administration of Salidroside. *PLoS ONE*, 9(8), e103648. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0103648>
- Han, F., Li, Y., Mao, X., Zhang, X., Guan, J., Song, A., & Yin, R. (2016). Metabolic profile of salidroside in rats using high-performance liquid chromatography combined with Fourier transform ion cyclotron resonance mass spectrometry. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 408(7), 1975-1981. <https://doi.org/10.1007/s00216-015-9080-9>
- Hancke, J., & Burgos, R. (1992). *Sub-chronic toxicological study in pigs. Sedum rosea*. Swedish Herbal Institute (non publié)
- Hancke, J., Burgos, R., & Caceres, D. (1993). *Evaluation of potential CNS toxicity of Sedum rosea dried extract*. Swedish Herbal Institute (non publié)
- Hellum, B. H., Tosse, A., Hoybakk, K., Thomsen, M., Rohloff, J., & Georg Nilsen, O. (2010). Potent in vitro inhibition of CYP3A4 and P-glycoprotein by *Rhodiola rosea*. *Planta Medica*, 76(4), 331-338. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1186153>
- Hongxun Tao, Xu Wu, Jiliang Cao, Yu Peng, Anqi Wang, Jin Pei, Jianbo Xiao, Shengpeng Wang, & Yitao Wang. (2019). *Rhodiola species*: A comprehensive review of traditional use, phytochemistry, pharmacology, toxicity, and clinical study—Tao—2019—Medicinal Research Reviews—Wiley Online Library. *Medicinal Research Reviews (Wiley Online Library)*, 1779-1850. <https://doi.org/10.1002/med.21564>
- IHME. (2021). *New Global Burden of Disease analyses show depression and anxiety among the top causes of health loss worldwide, and a significant increase due to the COVID-19 pandemic*. Institute for Health Metrics and Evaluation. Disponible sur : <https://www.healthdata.org/acting-data/new-ihme-analyses-show-depression-and-anxiety-among-top-causes-health-burden-worldwide>, consulté le 21 décembre 2021
- Jin, H., Pei, L., Shu, X., Yang, X., Yan, T., Wu, Y., Wei, N., Yan, H., Wang, S., Yao, C., Liu, D., Tian, Q., Wang, L., & Lu, Y. (2016). Therapeutic Intervention of Learning and Memory Decays by Salidroside Stimulation of Neurogenesis in Aging. *Molecular Neurobiology*, 53(2), 851-866. <https://doi.org/10.1007/s12035-014-9045-6>
- Li, Q., Zhou, X.-D., Kolosov, V. P., & Perelman, J. M. (2013). Salidroside reduces cold-induced mucin production by inhibiting TRPM8 activation. *International Journal of Molecular Medicine*, 32(3), 637-646. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2013.1434>
- Maniscalco, I., Toffol, E., Giupponi, G., & Conca, A. (2015). [The interaction of *Rhodiola rosea* and antidepressants. A case report]. *Neuropsychiatrie: Klinik, Diagnostik, Therapie Und Rehabilitation: Organ Der Gesellschaft Osterreichischer Nervenarzte Und Psychiater*, 29(1), 36-38. <https://doi.org/10.1007/s40211-014-0124-8>
- Mannucci, C., Navarra, M., Calzavara, E., Caputi, A. P., & Calapai, G. (2012). Serotonin involvement in *Rhodiola rosea* attenuation of nicotine withdrawal signs in rats. *Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology*, 19(12), 1117-1124. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2012.07.001>

- Mao, J., Xie, S., Zee, J., Soeller, I., Li, Q., Rockwell, K., & Amsterdam, J. (2015). *Rhodiola rosea* versus sertraline for major depressive disorder : A randomized placebo-controlled trial. *Phytomedicine*, 22, 394-399. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2015.01.010>
- Mattioli, L., Funari, C., & Perfumi, M. (2009). Effects of *Rhodiola rosea* L. extract on behavioural and physiological alterations induced by chronic mild stress in female rats. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 23(2), 130-142. <https://doi.org/10.1177/0269881108089872>
- MDCalc. (2021). *Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D)*. <https://www.mdcalc.com/hamilton-depression-rating-scale-ham-d>, consulté le 31 décembre 2021
- Medscape. (2021). *Depression : Practice Essentials, Background, Pathophysiology*. <https://emedicine.medscape.com/article/286759-overview>, consulté le 18 septembre 2021
- MHA. (2016). *Complementary & Alternative Medicine for Mental Health*. 187-198. Disponible sur : <https://www.mhanational.org/complementary-alternative-medicine-mental-health-conditions>, consulté le 3 janvier 2022
- Moniteur Belge. (2021). *ARRETE ROYAL du 31 AOUT 2021 relatif à la fabrication et au commerce de denrées alimentaires composées ou contenant des plantes ou préparations de plantes*. <https://www.health.belgium.be/fr/Node/24556>, consulté le 9 octobre 2021
- Mosiołek, A., Mosiołek, J., Jakima, S., Pięta, A., & Szulc, A. (2021). Effects of Antidepressant Treatment on Neurotrophic Factors (BDNF and IGF-1) in Patients with Major Depressive Disorder (MDD). *Journal of Clinical Medicine*, 10(15), 3377. <https://doi.org/10.3390/jcm10153377>
- NHG. (2019). *Dépression | Lignes directrices*. <https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/depressie>, consulté le 3 octobre 2021
- NICE. (2021 : published in 2009, updated in 2021, may). *Depression in adults: recognition and management*. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg90/chapter/Recommendations>, consulté le 3 octobre 2021.
- Olsson, E. M., von Schéele, B., & Panossian, A. G. (2009). A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study of the standardised extract shr-5 of the roots of *Rhodiola rosea* in the treatment of subjects with stress-related fatigue. *Planta Medica*, 75(2), 105-112. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1088346>
- OMS. (2021). *Depression*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>, consulté le 10 janvier 2022
- Palumbo, D. R., Occhiuto, F., Spadaro, F., & Circosta, C. (2012). *Rhodiola rosea* extract protects human cortical neurons against glutamate and hydrogen peroxide-induced cell death through reduction in the accumulation of intracellular calcium. *Phytotherapy Research: PTR*, 26(6), 878-883. <https://doi.org/10.1002/ptr.3662>
- Panossian, A., Hambardzumyan, M., Hovhanissyan, A., & Wikman, G. (2007). The adaptogens rhodiola and schizandra modify the response to immobilization stress in rabbits by suppressing the increase of phosphorylated stress-activated protein kinase, nitric oxide and cortisol. *Drug Target Insights*, 2, 39-54. Disponible sur : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21901061/>, consulté le 23 juillet 2021
- Panossian, A., Nikoyan, N., Ohanyan, N., Hovhannissyan, A., Abrahamyan, H., Gabrielyan, E., & Wikman, G. (2008). Comparative study of *Rhodiola* preparations on behavioral despair of rats. *Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology*, 15(1-2), 84-91. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2007.10.003>

- Panossian, A., Wikman, G., Kaur, P., & Asea, A. (2009a). Adaptogens exert a stress-protective effect by modulation of expression of molecular chaperones. *Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology*, 16(6-7), 617-622. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2008.12.003>
- Panossian, A., Hovhannisyanyan, A., Abrahamyan, H., Gabrielyan, E., & Wikman, G. (2009b). Pharmacokinetic and pharmacodynamic study of interaction of *Rhodiola rosea* SHR-5 extract with warfarin and theophylline in rats. *Phytotherapy Research*, 23(3), 351-357. <https://doi.org/10.1002/ptr.2631>
- Panossian, A., Hovhannisyanyan, A., Abrahamyan, H., & Georg, W. (2010). *Pharmacokinetics of active constituents of Rhodiola rosea L. special extract SHR-5*. https://www.researchgate.net/publication/236462372_Pharmacokinetics_of_active_constituents_of_Rhodiola_rosea_L_special_extract_SHR-5, consulté le 27 décembre 2021
- Panossian, A., Wikman, G., Kaur, P., & Asea, A. (2012). Adaptogens Stimulate Neuropeptide Y and Hsp72 Expression and Release in Neuroglia Cells. *Frontiers in Neuroscience*, 6, 6. <https://doi.org/10.3389/fnins.2012.00006>
- Panossian, A., Hamm, R., Kadioglu, O., Wikman, G., & Efferth, T. (2013). Synergy and Antagonism of Active Constituents of ADAPT-232 on Transcriptional Level of Metabolic Regulation of Isolated Neuroglial Cells. *Frontiers in Neuroscience*, 7, 16. <https://doi.org/10.3389/fnins.2013.00016>
- Panossian, A., Hamm, R., Wikman, G., & Efferth, T. (2014). Mechanism of action of Rhodiola, salidroside, tyrosol and triandrin in isolated neuroglial cells: An interactive pathway analysis of the downstream effects using RNA microarray data. *Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology*, 21(11), 1325-1348. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2014.07.008>
- Perfumi, M., & Mattioli, L. (2007). Adaptogenic and central nervous system effects of single doses of 3% rosavin and 1% salidroside *Rhodiola rosea* L. extract in mice. *Phytotherapy Research: PTR*, 21(1), 37-43. <https://doi.org/10.1002/ptr.2013>
- Pfizer Pharmaceuticals. (2021). *ZOLOFT U.S. Medication Guide*. <http://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=517>, consulté le 16 octobre 2021
- Rhodiola rosea* and *Rhodiola rosea*. Extract (2014). In United States Pharmacopeial Convention Committee of Revision (Ed.), *United States Pharmacopeia - Second supplement* (43rd edition, p. 7055-7061). United States Pharmacopeial Convention.
- Saunders, D., Poppleton, D., Struchkov, A., & Ireland, R. (2014). Analysis of five bioactive compounds from naturally occurring *Rhodiola rosea* in Eastern Canada. *Canadian Journal of Plant Science*, 94, 741-748. <https://doi.org/10.4141/CJPS2013-177>
- Schwabe Pharma. (2021). *Résumé des Caractéristiques du Produit—Rodizen comprimés pelliculés*. Disponible sur : https://www.cbip.be/fr/chapters/11?frag=18101&trade_family=30619, consulté le 16 octobre 2021
- Sciensano. (2020). *Plus d'1 personne sur 10 en Belgique souffre d'un trouble mental*. <https://www.sciensano.be/fr/coin-presse/plus-d1-personne-sur-10-en-belgique-souffre-dun-trouble-mental>, consulté le 5 mai 2021
- Spanakis, M., Vizirianakis, I. S., Batzias, G., & Niopas, I. (2013). Pharmacokinetic interaction between losartan and *Rhodiola rosea* in rabbits. *Pharmacology*, 91(1-2), 112-116. <https://doi.org/10.1159/000345929>

SPF Santé Publique. (2016). *Avis de la Commission d'Avis des Préparations de Plantes concernant les méthodes d'analyses conseillées*. Disponible sur : <https://www.health.belgium.be/en/node/24577>, consulté le 9 octobre 2021

SPF Santé Publique. (2021a). *Compléments alimentaires notifiés*. <https://apps.health.belgium.be/foodsupPublicApp/pages/public/publicSearch.xhtml;jsessionid=w8ZKR AwB0ohBwRsE8TggtHlJ7IMDLZg9ZyvdsLo.node2?dswid=-6175>, consulté le 9 octobre 2021

SPF Santé Publique. (2021b). *Commercialisation*. <https://www.health.belgium.be/fr/alimentation/aliments-specifiques/complements-alimentaires-et-aliments-enrichis/commercialisation>, consulté le 9 octobre 2021

SPF Santé Publique. (2021c). *Plantes*. <https://www.health.belgium.be/fr/alimentation/aliments-specifiques/complements-alimentaires-et-aliments-enrichis/plantes>, consulté le 9 octobre 2021

Spinewine, A. (2021). WFARM2123 — *Compléments de pharmacothérapie—Gériatrie—Définition de la population gériatrique* [PDF document]. Disponible sur : <https://moodle.uclouvain.be>

Tang, S. W., Tang, W. H., & Leonard, B. E. (2017). Multitarget botanical pharmacotherapy in major depression: A toxic brain hypothesis. *International Clinical Psychopharmacology*, 32(6), 299-308. <https://doi.org/10.1097/YIC.000000000000186>

Thu, O. K., Nilsen, O. G., & Hellum, B. (2016a). In vitro inhibition of cytochrome P-450 activities and quantification of constituents in a selection of commercial *Rhodiola rosea* products. *Pharmaceutical Biology*, 54(12), 3249-3256. <https://doi.org/10.1080/13880209.2016.1223145>

Thu, O. K., Spigset, O., Nilsen, O. G., & Hellum, B. (2016b). Effect of commercial *Rhodiola rosea* on CYP enzyme activity in humans. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 72(3), 295-300. <https://doi.org/10.1007/s00228-015-1988-7>.

van Diermen, D., Marston, A., Bravo, J., Reist, M., Carrupt, P.-A., & Hostettmann, K. (2009). Monoamine oxidase inhibition by *Rhodiola rosea* L. roots. *Journal of Ethnopharmacology*, 122(2), 397-401. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2009.01.007>

Wikman, G., & Panossian, A. (2005). *Medicinal herbal extract carpediol for treating depression* (United States Patent N° US6905706B2). Disponible sur : <https://patents.google.com/patent/US6905706B2/en>, consulté le 7 août 2021

Xu, W., Zhang, T., Wang, Z., Liu, T., Liu, Y., Cao, Z., & Sui, Z. (2013). Two potent cytochrome P450 2D6 inhibitors found in *Rhodiola rosea*. *Die Pharmazie*, 68(12), 974-976. <https://doi.org/10.1691/ph.2013.3593>

Yang, S.-J., Yu, H.-Y., Kang, D.-Y., Ma, Z.-Q., Qu, R., Fu, Q., & Ma, S.-P. (2014). Antidepressant-like effects of salidroside on olfactory bulbectomy-induced pro-inflammatory cytokine production and hyperactivity of HPA axis in rats. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 124, 451-457. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2014.07.015>

Zhang, Y., Li, L., Lin, L., Liu, J., Zhang, Z., Xu, D., & Xiang, F. (2013). Pharmacokinetics, tissue distribution, and excretion of salidroside in rats. *Planta Medica*, 79(15), 1429-1433. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1350807>

Zhu, J., Wan, X., Zhu, Y., Ma, X., Zheng, Y., & Zhang, T. (2010). Evaluation of salidroside in vitro and in vivo genotoxicity. *Drug and Chemical Toxicology*, 33(2), 220-226. <https://doi.org/10.3109/01480540903373654>

Zhu, L., Wei, T., Gao, J., Chang, X., He, H., Miao, M., & Yan, T. (2015). Salidroside attenuates lipopolysaccharide (LPS) induced serum cytokines and depressive-like behavior in mice. *Neuroscience Letters*, 606, 1-6. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2015.08.025>

12. Annexes

12.1. Annexe I : Études *in vitro* et études animales

Auteurs, année de publication	Substances	Modèle, doses et tests	Effets
Chen et al, 2009	Extrait hydro-alcoolique (éthanol 70% v/v) de racines de <i>R. rosea</i> titré à 4% de salidroside (m/m)	<p>60 rats Sprague-Dawley mâles dépressifs (induction d'un stress pendant 4 semaines avant intervention de 3 semaines) → modification du cycle jour/nuit, mouvements et inclinaison des cages, période de jeûne</p> <p><u>Extrait</u> : 1,5 - 3 - 6 g/kg (sondage intra-gastrique) → 30 rats Comparateur : <u>fluoxétine</u> 2,2 mg/kg (sondage intra-gastrique) → 10 rats</p> <p>3 semaines (une dose/jour) suivant la période d'induction du stress</p>	<p>Augmentation significative du taux de 5-HT et du nombre de cellules souches neurales dans l'hippocampe de rats dépressifs (résultats similaires entre le comparateur (i.e. fluoxétine) et <i>R. rosea</i> 1,5g/kg).</p> <p>La plus faible dose d'extrait donne les effets les plus marqués.</p>
Chiang et al, 2014	Extrait hydro-alcoolique de racines de <i>R. rosea</i> (éthanol 20% v/v) et son hydrolysate (hydrolyse par HCl)	<p>Cellules de mélanome de souris (B16F0)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Extrait : salidroside 0,703% - tyrosol 1,609% - Hydrolysate : salidroside 0,028% - tyrosol 1,425% (pertes de tyrosol liée à la procédure d'extraction) <p><u>Extrait ou hydrolysate</u> : 50 - 100 - 200 µg/mL</p>	<p>Inhibition de la voie de signalisation CREB/MITF/tyrosinase (culture cellulaire, mesure de l'activité tyrosinase, de l'expression génique*)</p> <p>*RT-PCR + Western blot</p> <ul style="list-style-type: none"> - Réduction de l'activité tyrosinase par l'extrait et l'hydrolysate - Augmentation de l'expression de MITF et de tyrosinase par l'extrait et l'hydrolysate - Augmentation de l'expression de p-AKT et réduction de l'expression de p-CREB par l'extrait et l'hydrolysate - L'action de l'hydrolysate est plus marquée que celle de l'extrait : le tyrosol est plus actif que le salidroside sur cette voie de signalisation.

Cifani et al, 2010	<ul style="list-style-type: none"> - Extrait hydro-alcoolique de <i>R. rosea</i> : 3% de rosavine, 3,12% de salidroside - Salidroside - Rosavine 	<p>269 Rats Sprague-Dawley femelles stressés (nourriture goûteuse à laquelle ils sont habitués rendue inaccessible) : 4 groupes de 30</p> <p><u>Extrait</u> : 10 - 20 mg/kg (sondage intra-gastrique) n = 108 <u>Salidroside</u> : 312 - 624*- 936 µg/kg n = 45 <u>Rosavine</u> : 600 µg/kg* (sondage intra-gastrique) n = 18</p> <p>*Ces doses correspondent à la quantité de salidroside et de rosavine contenue dans l'extrait sec dosé à 20 mg/kg</p> <p>Traitement administré 1h avant la présentation de la nourriture goûteuse (2 jours/cycle de 8 jours → 3 fois 2 doses consécutives)</p>	<p>3 cycles de 8 jours :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 4 premiers jours : nourriture standard à volonté ou à raison de 66% de la consommation habituelle. - Jours 5 et 6 : nourriture goûteuse à volonté pendant 2 heures - Jours 7 et 8 : nourriture standard à volonté <p>Au jour 25 : exposition ou non au stress + tests finaux (mesure de la prise de nourriture ce jour)</p> <p><i>R. rosea</i> réduit significativement la prise de nourriture « goûteuse » chez les rats ayant été privés de nourriture de façon chronique et soumis à un stress** (durée de l'effet : environ 1 heure).</p> <p>Le salidroside exerce un effet analogue mais pas la rosavine.</p> <p>L'effet est spécifique (** pas chez les rats ne présentant pas ces caractéristiques de façon concomitante).</p> <p>Mécanisme proposé : réduction du taux de corticostérone par une action directe sur l'axe HPA (rapide) plutôt que par une modulation de l'expression des Hsp-70 (effet antagoniste des récepteurs aux glucocorticoïdes) au vu de la durée d'action</p>
Jin et al, 2016	Salidroside	Cellules souches neurales <u>Salidroside 1µM,</u>	Augmentation de la différenciation des cellules
	Salidroside	Hippocampe de souris <u>Salidroside iv 1 – 5 – 10 mg/kg/jour</u> pendant 5 jours : 12 souris	5 mg/kg : diminution de la réduction du nombre de cellules souches chez les souris traitées par rapport au placebo. Pas en augmentant la différenciation cellulaire mais en réduisant l'apoptose (promotion de la survie cellulaire) → plus de neurones immatures chez les souris âgées
	Salidroside	Hippocampe de 11 souris <u>Salidroside iv 5 mg/kg/jour</u> pendant 5 jours	Restauration de l'aptitude du gyrus denté à produire de nouveaux neurones matures chez les souris âgées sans provoquer d'inflammation

Jin et al, 2016	Salidroside	10 souris ChR2+ (expression du canal ionique photosensible channelrhodopsin-2 inductible par le tamoxifène) <u>Salidroside iv 5mg/kg/jour</u> pendant 5 jours	Les nouveaux neurones ont le même comportement électrochimique que les plus anciens et forment des synapses avec les fibres nerveuses cibles.
	Salidroside	Labyrinthe de Morris : 16 souris Test de peur conditionnée : 17 souris <u>Salidroside iv 5mg/kg/jour</u> pendant 5 jours	<ul style="list-style-type: none"> - Labyrinthe de Morris (contenant de l'eau) avec une plateforme cachée : amélioration de la mémoire des souris traitées par le salidroside par rapport au placebo (temps et trajet de nage plus courts, recherche mieux orientée lors du retrait de la plateforme) - Test de peur conditionnée : immobilisation plus rapide des souris traitées par rapport au placebo (moins de stimuli avant de générer la peur)
	Salidroside	9 souris souris ChR2+TeTX+ (TeTX = inhibiteur de la neurotransmission glutaminergique) <u>Salidroside iv 5 mg/kg/jour</u> pendant 5 jours	Augmentation du nombre de neurones ChR2+TeTX+ chez les souris traitées par rapport au placebo → la présence de l'inhibiteur ne change pas l' effet neuro-générateur du salidroside
	Salidroside	Hippocampe de souris <u>Salidroside iv 5 mg/kg/jour</u> pendant 5 jours <ul style="list-style-type: none"> - Activation de CREB : 4 souris - Restauration du BDNF : 6 souris 	Augmentation de la proportion de p-CREB (forme activée de CREB) sans modification du taux de CREB total → le salidroside active CREB. + restauration du taux de BDNF chez les souris âgées traitées par rapport aux souris plus jeunes
	Salidroside	11 souris souris CREB-/- et souris avec gène CREB muté <u>Salidroside iv 5mg/kg/jour</u> pendant 5 jours	Perte de l'effet positif du salidroside sur la neurogenèse dans le gyrus denté (nombre de nouveaux neurones, capacités accrues de mémoire et d'apprentissage) → implication de CREB dans ce phénomène
Li et al, 2013	Salidroside	Cellules épithéliales respiratoires humaines HBE16 <u>Salidroside : 50 – 100 µM</u>	L'exposition des cellules au froid induit une augmentation de l'expression et de l'activité de TRPM8* et de CREB (impliqué dans l'expression de TRPM8). La présence de salidroside dans le milieu de culture réduit cette augmentation. Les cellules traitées par un siARN spécifique de CREB voient leur taux d'ARNm et de protéine TRPM8 chuter. L'activité de CREB est donc réduite par le salidroside. *Transient Receptor Potential cation channel subfamily M (melastatin) member 8

Mannucci et al, 2012	Extrait hydro-alcoolique RHO (éthanol 60%) DER 1,5-5 :1 de racine de <i>R. rosea</i> à 3% de rosavines et 1% de salidroside	<p>36 rats Sprague-Dawley mâles dépendants à la nicotine (4 injections quotidiennes de nicotine à 2mg/kg espacées de 4 heures, pendant 14 jours)</p> <p><u>Extrait</u> : 5 - 10 - 20 - 40 mg/kg (sondage intra-gastrique)</p> <p>Antagoniste sélectif des récepteurs 5-HT_{1A} (<u>WAY100635</u>) : 1 mg/kg (injection sous-cutanée)</p>	<p><i>R. rosea</i> 10-20-40 mg/kg augmente l'activité locomotrice et réduit le score d'abstinence (effet positif) chez les rats dépendants à la nicotine (pas chez les contrôles). L'effet sur l'abstinence est contré par l'administration de WAY100635 → le récepteur 5-HT1A serait impliqué dans l'effet bénéfique de <i>R. rosea</i> sur l'abstinence.</p> <p><i>R. rosea</i> 10-20-40 mg/kg réduit la durée d'immobilité lors du test de nage forcée chez les rats dépendants ou non à la nicotine. Cet effet est contrecarré par l'administration de WAY100635</p> <p><i>R. rosea</i> 10-20-40 mg/kg réduit le nombre de billes enterrées (marqueur d'anxiété) chez les rats dépendants à la nicotine (seule, celle-ci augmente ce nombre). L'antagoniste sérotoninergique restaure l'enfouissement chez les animaux traités par <i>R. rosea</i>.</p> <p><i>R. rosea</i> augmente les taux cérébraux de 5-HT et de 5-HIAA chez les rats dépendants à la nicotine (la nicotine réduit le taux de 5-HT dans le cerveau des rats). → La normalisation des taux de 5-HT induite par <i>R. rosea</i> serait responsable de l'effet sur les signes d'abstinence</p> <p><i>R. rosea</i> induit l'expression des récepteurs 5-HT_{1A} chez les rats dépendants ou non à la nicotine (la nicotine en réduit l'expression).</p>
Mattioli et al, 2009	Extrait hydro-alcoolique de racines de <i>R. rosea</i> (éthanol 60%) « RHO » à 1% de salidroside et 3% de rosavines (RHO)	<p>36 rats Wistar femelles (stress chronique – CMP = Chronic Mild stress Procedure - de 6 semaines et mesure de la prise de glucose, de la prise de poids, des fonctions locomotrice et exploratoire (test de champ ouvert = open-field test) et de la durée du cycle oestral</p> <p><u>Extrait</u> : 10 - 15 - 20 mg/kg (sondage intra-gastrique)</p> <p><u>fluoxétine</u> : 10 mg/kg (sondage intra-gastrique)</p> <p>Traitement pendant les 3 dernières semaines de stress (1 dose/jour)</p>	<p><i>R. rosea</i> et la fluoxétine augmentent la prise de saccharose chez les rats stressés. L'effet se marque plus rapidement avec 20 mg/kg de <i>R. rosea</i> (effet dose-dépendant).</p> <p><i>R. rosea</i> n'augmente pas la prise de poids chez les rats stressés, la fluoxétine entraîne une perte de poids chez les rats stressés mais celle-ci peut être récupérée après le traitement.</p> <p><i>R. rosea</i> 20 mg/kg et la fluoxétine augmentent le temps d'activité locomotrice chez les rats stressés.</p> <p><i>R. rosea</i> et la fluoxétine normalisent la durée du cycle oestral chez les rats stressés.</p> <p>De façon générale, les traitements agissent sur les animaux stressés mais pas sur les contrôles.</p>

<p>Palumbo et al, 2012</p>	<p>Extrait hydro-alcoolique « RrE » (éthanol 80%) de rhizomes de <i>R. rosea</i> titré à 3% de salidroside</p> <p>Salidroside</p>	<p>Cellules corticales humaines HCN-1A soumises à une exposition à l'H₂O₂ ou au glutamate (inducteurs d'apoptose). Cellules traitées = pré-exposées pendant 24h avant l'ajout d'H₂O₂ ou de glutamate.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Extrait « RrE » : 0,1 – 1 – 10 – 100 µg/mL - Salidroside : 3 µg/mL (équivalent de la concentration dans l'extrait à 100 µg/mL) 	<p>Survie cellulaire</p> <ul style="list-style-type: none"> - L'extrait RrE permet de contrer la toxicité de l'H₂O₂ (augmentation de 55 à 60% de la survie par rapport aux cellules non traitées). Effet dose-dépendant. - Toxicité du glutamate : augmentation de 30 à 40% de la survie cellulaire avec RrE par rapport aux cellules non traitées. <p>Le salidroside exerce un effet intermédiaire entre les effets de l'extrait 0,1 et 1 µg/mL → synergie des composants de <i>R. rosea</i>.</p> <p>Test de libération de LDH</p> <ul style="list-style-type: none"> • L'extrait RrE réduit la libération de LDH provoquée par H₂O₂ (réduction de 25 à 50% par rapport aux cellules non traitées). • Toxicité du glutamate : réduction de 19 à 40% de la libération de LDH par RrE par rapport aux cellules non traitées <p>Le salidroside exerce un effet intermédiaire entre les effets de l'extrait 0,1 et 1 µg/mL → synergie des composants de <i>R. rosea</i>.</p> <p>Morphologie des neurones : l'extrait RrE à 100 µg/mL permet de réduire le nombre de neurones présentant des altérations structurales induites par l'H₂O₂ et le glutamate (réduction de 25% par rapport aux cellules non traitées). Le salidroside exerce un effet statistiquement non-significatif (p> 0,05)</p> <p>Concentration en calcium dans les neurones</p> <ul style="list-style-type: none"> - Le vérapamil (contrôle positif) réduit significativement cette concentration - L'extrait RrE exerce un effet analogue, dose-dépendant mais de moindre intensité - Les deux composés agissent en synergie <p>Le salidroside a un effet moindre que l'extrait RrE 0,1 µg/mL → synergie des composants de l'extrait</p>
----------------------------	---	---	---

Panossian et al, 2007 ²⁵	Extrait hydro-alcoolique SHR-5 (éthanol 70%) titré à 1,7% de salidroside et 4,5% de rosavines	<p>12 lapins Chinchilla mâles</p> <ul style="list-style-type: none"> - Extrait de <i>R. rosea</i> : 1 mg/kg - Salidroside : 0,5 mg/kg <p>Durée : 7 jours, une dose par jour</p> <p>Sondage intra-gastrique</p>	<p>Réduction significative de l'augmentation des p-SAPK/p-JNK sériques induite par un stress d'immobilisation suite au traitement par <i>R. rosea</i> ou salidroside par comparaison au placebo (eau distillée)</p> <p>Même observation mais effet moins marqué et statistiquement non significatif ($p > 0,05$) sur le cortisol et le monoxyde d'azote sanguins.</p> <p>L'action sur le monoxyde d'azote peut être à l'origine de l'augmentation de l'endurance physique lors de la prise de <i>R. rosea</i></p> <p>Les SAPK/JNK suractivées sont impliquées dans le stress émotionnel et leur activation physiologique est indispensable pour induire une dépression à long terme.</p>
Panossian et al, 2008	Extrait de <i>R. rosea</i> (DER 2,5 – 5,0 : 1) Rosavine, rosarine, rosine, salidroside, tyrosol Acide cinnamique, cinnamaldéhyde, alcool cinnamique amitriptyline, imipramine Millepertuis : Jarsin 300® ²⁶ Extrait hydro-alcoolique (éthanol 50%) de poivre noir (<i>Piper nigrum</i>) <i>R. rosea</i> + <i>P. nigrum</i>	<p>54 rats Wistar mâles</p> <p>Doses :</p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>R. rosea</i> : 10 - 20 - 50 mg/kg* - <i>R. rosea</i> + <i>P. nigrum</i> : 5 - 10 - 20 - 50 mg/kg* - <i>H. perforatum</i> 20 mg/kg - Amitriptyline** : 3 mg/kg - Imipramine** : 30 mg/kg - Salidroside, rosavine, rosarine et rosine séparément : 0,26 mg/kg* - Tyrosol : 0,25 mg/kg* - Salidroside, rosavine, rosarine, rosine et tyrosol en mélange : 1,04 mg/kg* - Alcool cinnamique, cinnamaldéhyde et acide cinnamique séparément : 0,12 mg/kg* <p>Tous administrés par sondage intra-gastrique</p>	<p><i>R. rosea</i> seule augmente le temps avant épuisement (test de nage forcée) de façon dose-dépendante.</p> <p><i>R. rosea</i> seule 20 mg/kg a un effet antidépresseur supérieur à l'imipramine, à l'amitriptyline ou au millepertuis.</p> <p>Parmi les molécules isolées, le tyrosol et le salidroside sont les plus efficaces. Rosavine, rosarine et rosine sont inefficaces.</p> <p>Mécanisme proposé : le salidroside inhibe la production de p-JNK, NO et cortisol (voir ci-dessus)</p> <p>Le mélange salidroside – tyrosol – rosavine – rosarine – rosine (0,26 mg/kg de chaque) est plus efficace que le salidroside ou le tyrosol seul → synergie</p> <p>Pipérine : perturbe la relation dose-réponse de <i>R. rosea</i>, menant à une réponse non prévisible</p> <p>*3 doses : juste après la 1^{ère} nage, 24 et 1h avant la 2^{nde} nage **Dose unique ½ h avant la 2^{nde} nage</p>

²⁵ Cette étude s'intéresse à d'autres plantes que *R. rosea*. Celles-ci sortant du cadre de ce travail, les résultats leur étant associés ne sont pas présentés ici.

²⁶ Jarsin 300® : extrait hydro-alcoolique LI 160 (méthanol 80%) hyperforine 1%, hypericine 0,1%, pseudohypericine 0,1%

Panossian et al, 2012	ADAPT-232 ²⁷ (titré à 0,17% d'eleutherosides B et E, 0,85% de schisandrine et γ -schisandrine, 0,33% de salidroside, 0,07% de tyrosol 0,37% de rosavine, 0,01% de triandrine) Salidroside	Cellules humaines de la névroglie (lignée T98G dérivée de neuroblastome) - ADAPT-232 : 0,005 – 0,05 – 0,5 – 5 $\mu\text{g/mL}$ (0,05 – 0,5 – 5 – 50 nM de salidroside) - Salidroside : 0,5 – 1 – 5 – 10 μM	ADAPT-232 augmente de façon dose-dépendante l'expression d'Hsp72 et de NPY (effet maximum si 0,5 $\mu\text{g/mL}$ d'ADAPT-232 \rightarrow 5,5 nM de salidroside). Même résultat avec le salidroside mais effet maximum si 1000 x plus concentré (5,5 μM) \rightarrow Synergie avec d'autres composants d'ADAPT-232 Mécanisme proposé : ADAPT-232 active la protéine HSF-1 induisant la production d'Hsp-72. Le NPY induit la production d'Hsp-72 par les cellules de la névroglie On aurait donc : ADAPT-232 \rightarrow HSF-1 \rightarrow NPY \rightarrow Hsp72
Panossian et al, 2013 ²⁸	ADAPT-232, ADAPT-232 forte ²⁹ (titres en actifs = voir Panossian et al, 2012) Extraits d' <i>Eleutherococcus senticosus</i> , de <i>Schisandra chinensis</i> , de <i>Rhodiola rosea</i> L. (séparés) Salidroside, triandrine, tyrosol Eleuthéroside E Schisandrine B	Cellules humaines de la névroglie (lignée T98G dérivée de neuroblastome) ADAPT-232 forte : 3 – 300 $\mu\text{g/mL}$ ADAPT-232 : 172 $\mu\text{g/mL}$ Extrait <i>Eleutherococcus</i> : 30 $\mu\text{g/mL}$ Extrait <i>Schisandra</i> : 100 $\mu\text{g/mL}$ Extrait <i>Rhodiola</i> : 40 $\mu\text{g/mL}$ Salidroside : 3 μM Triandrine : 1,5 μM Tyrosol : 3 μM Eleuthéroside E : 0,67 μM Schisandrine B : 5 μM	<i>R. rosea</i> (40 $\mu\text{g/mL}$) modifie l'expression de 561 gènes dont ceux codant pour les protéines suivantes : - Adénylate cyclase (\downarrow) (idem pour le salidroside et le tyrosol) - Phosphodiesterase 4D (\uparrow) (idem pour le salidroside et le tyrosol) - PIK3 (phosphoinositine-3 kinase) (\uparrow) - PLC (\downarrow) (idem pour les 3 constituants isolés) - ER α (\downarrow) (idem salidroside et triandrine) - Serpine (\uparrow) - Hsp72 (\uparrow) (idem salidroside et triandrine) Gènes modifiés uniquement par certains constituants \rightarrow antagonisme - 5-HT3 (\downarrow) : salidroside et tyrosol - FOXA1 (\downarrow) : triandrine - PLC bêta 1 : salidroside, tyrosol et triandrine - Salidroside (640 gènes), tyrosol (562 gènes), triandrine (601 gènes)

²⁷ Combinaison d'extraits hydro-alcooliques d'*Eleutherococcus senticosus* « SHE-3 » (racines, éthanol 70%), *Schisandra chinensis* « SHS-2 » (baies, éthanol 95%) et *Rhodiola rosea* L. « SHR-5 (racines, éthanol 70%).

²⁸ Les résultats détaillés présentés dans ce tableau ne concernent que l'extrait isolé de *Rhodiola rosea* ainsi que ses constituants pris séparément (salidroside, tyrosol et triandrine). Les conclusions générales concernant les adaptogènes sont reprises dans le tableau.

²⁹ Même combinaison d'extraits qu'ADAPT-232 additionnée de pantothénate calcique.

Panossian et al, 2014	Extrait SHR-5, salidroside, tyrosol, triandrine	Cellules humaines de la névroglie (lignée T98G dérivée de neuroblastome) - <i>R. rosea</i> : 40 µg/mL - Salidroside : 3 µM (900 µg/L) - Triandrine : 1,5 µM - Tyrosol : 3 µM	<i>R. rosea</i> modifie l'expression de 1062 gènes , salidroside (1052), triandrine (1062), tyrosol (1057) Parmi les 265 gènes modifiés à la fois par le salidroside, le tyrosol et la triandrine , seuls 153 le sont aussi par l'extrait de <i>R. rosea</i> → antagonisme <i>R. rosea</i> affecte l'expression de gènes associés aux troubles psychologiques (62 gènes) et du comportement (50 gènes), y compris le TDM (9 gènes) : principales voies de transduction impactées : - Transmission du signal par les axones - Récepteurs au glutamate - Récepteurs couplés à une protéine G - Récepteurs à éphrines - Voies dépendantes de AMPc
Perfumi et Mattioli, 2007	1 dose unique d'extrait hydro-alcoolique (éthanol 60%) titré à 1% de salidroside et 3% de rosavines (RHO)	Souris CD1 mâles <u>Extrait</u> : 5 - 10 - 15 - 20 – 50 mg/kg (sondage intra-gastrique) Tests : - Effet antidépresseur : test de nage forcée (n = 40) - Effet anxiolytique : tests d'exploration de zones claire/obscur (n = 32) - Locomotion et anxiété : test de champ ouvert (n = 36) - Nociception : test à la chaleur (retrait de la queue) (n = 32)	<i>Antidépresseur</i> : de 10 à 20 mg/kg, la plus faible étant la plus efficace . Pas aux doses de 5 et 50 mg/kg <i>Adaptogène</i> : à la dose de 15 mg/kg mais pas de 10 ou 20 mg/kg <i>Anxiolytique</i> : à 10 mg/kg* mais pas à 15 -20 mg/kg <i>Activité locomotrice et anxiété</i> : augmentation et réduction respectives à 15 mg/kg* mais pas à 10 -20 mg/kg <i>Nociception</i> : aucun effet analgésique observé *différence apparemment due à la sensibilité différente des modèles et aux mécanismes neurologiques requis pour les différents tests

van Diermen et al, 2009	Extraits (eau, méthanol ou dichlorométhane) de <i>R. rosea</i> et composés isolés	Fraction mitochondriales d'insectes exprimant les enzymes MAO A ou MAO B (mesure de la fluorescence après métabolisme de la kynuramine) Extraits : 100 µM Salidroside, rosarine, rosavine, rosine, triandrine, rhodiolosite A, mélange des rhodiolosides B et C, dimère de gallate d'épigallocatechine, alcool cinnamique, rosiridine : 10 ⁻⁵ M	<p>Les extraits alcoolique et aqueux inhibent les MAO :</p> <ul style="list-style-type: none"> - MAO A à raison de 92,5 et 84,3%, respectivement - MAO B à raison de 81,8 et 88,9%, respectivement <p>Certains composés isolés possèdent une activité similaire</p> <ul style="list-style-type: none"> - MAO B : la rosiridine et le mélange de rhodiolosides B et C, à raison d'une inhibition de plus de 90 et 60% de l'activité enzymatique, respectivement <p>Pour l'extrait aqueux, l'inhibition semble être l'effet de la présence de rosiridine (capable d'inhiber 83,8% de l'activité de la MAO B). Pour l'extrait alcoolique, c'est la synergie de plusieurs composés qui semble en cause (rosiridine, rhodiolosides B et C, alcool cinnamique, triandrine et dimère de gallate d'épigallocatechine)</p> <p>Bien que la rosine, la rosarine et la rosavine aient été décrites comme responsables de l'activité antidépressive des extraits de <i>R. rosea</i>, elles n'inhibent que modérément les MAO.</p>
Wikman et Panossian, 2005	Extraits de Crassulacées (dont <i>R. rosea</i>) mélangés : Capediol Extraits d' <i>H. perforatum</i>	Rats Wistar mâles (test de nage forcée, étude pharmacocinétique) - <i>H. perforatum</i> : extraits à 1 - 5 - 10% d'hyperforine : 5 mL/kg - Mélange d'extraits de Crassulacées : 12,5 - 25 - 50 mg/kg - Imipramine : 30 mg/kg 1 dose/jour pendant 3 jours sauf imipramine (dose unique) Sondage intra-gastrique	Les extraits de Crassulacées sont plus efficaces que les extraits de millepertuis et l'imipramine (dose unique : 30 mg/kg) pour réduire le temps d'immobilité des rats. Pas de nombre d'animaux mentionné

<p>Yang et al, 2014</p>	<p>Salidroside</p>	<p>Rats Sprague-Dawley mâles bulbectomisés (OBX : olfactory bulbectomised) <u>Salidroside</u> : 20 - 40 mg/kg (sondage intra-gastrique) n = 8 <u>amitriptyline</u> : 10 mg/kg (sondage intra-gastrique) n = 8</p> <p>2 semaines (après 14 jours de récupération post-opératoire), 1 prise/jour</p>	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Open-field test</i> : réduction de l'hyperactivité motrice entraînée par l'opération suite à la prise d'amitriptyline ou de salidroside (pas de différence selon la dose). - <i>Tail suspension test et forced swimming test</i> : l'opération induit une augmentation des durées d'immobilité. Cet effet est réduit par la prise d'amitriptyline ou de salidroside (20 et 40 mg/kg). - L'opération induit une augmentation des taux de TNF-α et d'IL-1β dans l'hippocampe des rats. Ces taux sont réduits par le traitement au salidroside (20 et 40 mg/kg). - L'opération induit une réduction de l'expression des récepteurs aux glucocorticoïdes (GR) et du BDNF. Les taux de GR et de BDNF sont augmentés dans les groupes traités par le salidroside 20 mg/kg. La dose de 40 mg/kg génère une expression supérieure des GR mais pas de BDNF. - L'opération augmente le taux sérique de corticostérone. L'amitriptyline et le salidroside réduisent cet effet. Le salidroside est plus efficace à 40 mg/kg. - L'opération augmente l'expression de CRH dans l'hypothalamus des rats. L'amitriptyline et le salidroside réduisent cet effet, sans différence entre les deux dosages de salidroside. <p>Hypothèse : l'effet antidépresseur observé est lié à la restauration du nombre de récepteurs aux glucocorticoïdes dans l'hypothalamus ainsi qu'à l'impact correcteur de la réduction de l'inflammation sur leur fonctionnement.</p> <p>Le salidroside régulerait également l'activité de l'axe hypothalamus-hypophyse-surrénale (axe HHS), probablement par son action anti-inflammatoire.</p> <p>Enfin, la restauration de l'expression du BDNF pourrait sous-tendre l'effet neuro-protecteur du salidroside.</p>
-------------------------	--------------------	--	--

Zhu et al, 2015	Salidroside	<p>60 souris ICR mâles dépressives (dépression mimée par une injection intrapéritonéale de LPS) <u>Salidroside</u> : 12 – 24 mg/kg (sondage intra-gastrique) <u>fluoxétine</u> : 20 mg/kg (sondage intra-gastrique)</p> <p>5 jours (1 dose/jour)</p>	<p>Le LPS entraîne une augmentation de la durée d'immobilité aux « tail suspension test » et « forced swimming test », une augmentation des taux sériques d'IL-6 et de TNF-α, une diminution du taux de 5-HT et de NA dans le cortex préfrontal, une réduction de l'expression de BDNF et TrkB ainsi qu'une augmentation de l'expression de NF-κB.</p> <p>Le salidroside exerce des effets opposés à ceux du LPS, mettant en évidence ses propriétés anti-inflammatoires (réduction du taux sérique d'IL-6 et de TNF-α), neuroprotectrices et son action sur le système des monoamines.</p> <p>La dose de 12 mg/kg est plus efficace pour diminuer les taux de cytokines, augmenter l'expression du BDNF et de TrkB et pour réduire l'expression de NF-Kb, tandis que la dose de 24 mg/kg est plus efficace pour réduire les durées d'immobilité, pour augmenter les taux de 5-HT et de NA.</p> <p>Le salidroside 24 mg/kg montre un effet similaire à la fluoxétine sur la 5-HT, la NA et le TrkB, un effet supérieur à la fluoxétine pour l'induction du BDNF et la répression du NF-kB.</p> <p>La fluoxétine est plus efficace que le salidroside pour réduire les durées d'immobilité</p> <p>La fluoxétine est moins efficace que le salidroside pour réduire les taux de cytokines.</p>
-----------------	-------------	---	---

NB : en l'absence de mention contraire, les résultats présentés ci-dessus sont statistiquement significatifs ($p < 0,05$).

L'étude de Panossian et al (2009a) a été exclue du travail car elle utilise une combinaison d'extraits sans vérifier que les effets observés sont reproductibles avec les extraits séparés. De plus, les doses employées sont largement au-delà des doses autorisées chez l'homme (équivalent un adulte de 70 kg : **21 – 70 – 140 g/jour**).

12.2. Annexe II : Études de pharmacocinétique

Cette annexe reprend les principales informations nécessaires à la compréhension des études pharmacocinétiques présentées dans la section 7.5. Les figures et tableaux inclus sont extraits des articles originaux (à l'exception des tableaux légendés).

HPCE	High Performance Capillary Electrophoresis
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
HPLC-FT-ICR MS	HPLC- Fourier Transform Ion Cyclotron Resonance Mass Spectrometry
HPLC-MS/MS	HPLC-tandem Mass Spectrometry
HPLC-UV	HPLC-UltraViolet spectrophotometry
LC-MS/MS	Liquid Chromatography-tandem Mass Spectrometry

Tableau 14 : Récapitulatif des abréviations utilisées pour les méthodes analytiques.

12.2.1. Études *in vitro*

12.2.1.1. Hellum et al, 2010

Substances étudiées : 6 extraits hydro-alcooliques (éthanol 96%) obtenus à partir de rhizomes de 6 clones différents de *R. rosea* provenant de différents comtés de Norvège.

Méthodes :

- **CYP3A4 : dosage de la 6 β -OH-testostérone** → incubation de l'enzyme à pH 7,4 en présence des échantillons. Induction de la réaction par ajout de la forme oxydée du nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADP⁺) et arrêt après 10 min par ajout de méthanol glacé. Analyse par HPLC.
- **Cellules Caco-2 (P-gp) : quantification du transport de digoxine radio-marquée** → mise en présence des échantillons et de la digoxine radio-marquée. Mesure de la concentration en digoxine de part et d'autre des cellules (2 chambres). Analyse par détecteur à scintillation.
- Contrôles positifs (inhibiteurs) : kétoconazole (CYP3A4), vérapamil (P-gp)

Résultats :

- Inhibition du CYP3A4 (**IC₅₀ de 1,7 à 3,1 μ g/mL**). Ces valeurs sont inférieures à celles obtenues *in vitro* pour d'autres plantes (dont le millepertuis), ce qui suggère une **inhibition puissante du CYP3A4 par les extraits de *R. rosea***. Les IC₅₀ observés se rapprochent de ceux d'inhibiteurs *in vitro* tels le **kétoconazole***, l'**érythromycine*** et la **fluoxétine** (de 0,02 à 6,36 μ g/mL).
- Inhibition de la P-gp (**IC₅₀ de 16,7 à 51,7 μ g/mL**). Ces valeurs sont également inférieures à celles observées avec d'autres plantes comme le millepertuis, le marron d'Inde. *R. rosea* serait donc un **inhibiteur puissant de la P-gp** (la **quinidine*** et l'**oméprazole*** ayant des IC₅₀ compris entre 3 et 25 μ g/mL).
- La quantification par HPLC des substances actives connues de *R. rosea* (salidroside, tyrosol, rosavine, rosarine, rosine) et de l'alcool cinnamique n'a pas permis d'établir une corrélation avec l'inhibition des deux enzymes.

*molécules démontrant une inhibition *in vitro* couplée à des effets cliniquement significatifs *in vivo*

12.2.1.2. Xu et al, 2013

Substances étudiées : salidroside, rhodiosine, rhodionine, rhodioline, kaempférol, kaempférol-3-sophoroside, acide gallique et β -sitostérine (10 μ M pour chaque).

Méthode : microsomes exprimant le CYP2D6 humain mis en présence des échantillons et de dextromethorphan (substrat de l'enzyme). Mesure de la quantité de dextroprhane (métabolite) par LC-MS/MS.

Résultats : la rhodiosine et la rhodionine sont des inhibiteurs puissants et non-compétitifs du CYP2D6, ce qui expliquerait l'inhibition de cet enzyme par les extraits de *R. rosea*. Les autres molécules n'ont pas cet effet (activité enzymatique résiduelle > 90%).

12.2.1.3. *Thu et al, 2016a*

Substances étudiées : extraits hydro-alcooliques (éthanol 50%) obtenus depuis 6 préparations commerciales contenant uniquement un extrait de *R. rosea* : Nuodikang®, Rosenroot tincture®, Super Rhodiola®, Rosenroot Forte®, Vitalas Rosenroot®, Arctic Root®.

Méthode : incubation de CYP humains (microsomes) avec des substrats ou des inhibiteurs (inhibiteurs = contrôles) à pH 7,4 en présence des échantillons.

- CYP3A4 : testostérone – kétoconazole
- CYP2D6 : dextrométhorphan – quinidine
- CYP1A2 : phénacétine – β -naphthoflavone

Ajout de la forme réduite du nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADPH) pour déclencher la réaction. Après 10 min, ajout de méthanol glacé pour arrêter la réaction.

Quantification des métabolites (6 β -OH-testostérone, dextroprhane, acétaminophène) par HPLC.

Résultats

- Nuodikang® ne contient pas d'extrait de *Rhodiola rosea* en quantité détectable
- Rosenroot tincture® et Rosenroot Forte® montrent, respectivement, la plus forte et la plus faible inhibition pour les 3 enzymes.
- De façon générale, l'inhibition du CYP3A4 est statistiquement supérieure à celle du CYP1A2. (p <0,05)
- Très grande hétérogénéité dans la puissance des inhibitions observées ainsi que dans les contenus en actifs (tyrosol, salidroside, rosavine, rosarine, rosine) entre les préparations.

Table 2. *In vitro* IC₅₀-values for commercial *R. rosea* products on CYP enzyme activities.

Product name	CYP3A4 ^a [μ g/mL]	CYP2D6 ^b [μ g/mL]	CYP1A2 ^c [μ g/mL]
Nuodikang	29.5 \pm 1.4	25.5 \pm 0.3	46.7 \pm 6.3
Rosenrot tincture	7.2 \pm 0.7	13.0 \pm 1.7	10.7 \pm 5.6
Super Rhodiola	20.4 \pm 1.0	37.5 \pm 9.8	28.3 \pm 2.3
Rosenrot Forte	106.6 \pm 3.0	186.1 \pm 22.3	116.0 \pm 12.6
Vitalas Rosenrot	13.1 \pm 0.4	15.5 \pm 0.4	25.2 \pm 8.5
Arctic Root	11.6 \pm 1.1	30.1 \pm 3.6	19.5 \pm 5.0

^aCYP3A4-mediated metabolism of testosterone.

^bCYP2D6-mediated metabolism of dextromethorphan.

^cCYP1A2-mediated metabolism of phenacetin.

Table 3. Concentration of selected constituents in six different commercial products of *R. rosea*.

Product	Rosavin	Rosin	Rosarin	Salidroside	Tyrosol
Nuodikang	Not detectable	Not detectable	Not detectable	17.1 \pm 6.7	1.06 \pm 0.2
Rosenrot tincture ^a	0.2 \pm 0.03	0.1 \pm 0.01	0.4 \pm 0.1	0.3 \pm 0.1	0.1 \pm 0.03
Super Rhodiola	18.1 \pm 1.2	2.0 \pm 0.3	4.2 \pm 0.3	17.7 \pm 0.2	1.6 \pm 0.1
Rosenrot Forte	3.7 \pm 0.6	0.2 \pm 0.1	0.8 \pm 0.04	6.0 \pm 0.2	0.3 \pm 0.1
Rosenrot Vitalas	9.9 \pm 1.0	0.9 \pm 0.1	2.4 \pm 0.2	11.0 \pm 0.1	0.8 \pm 0.1
Arctic Root	6.9 \pm 1.0	2.0 \pm 0.4	2.7 \pm 0.4	8.1 \pm 0.5	1.1 \pm 0.1

The mean of duplicate measurements of triplicate extractions are given.

Concentrations are expressed as mg extracted constituent/g of *R. rosea* product \pm SD.

^amg constituent per mL tincture evaporated.

12.2.2. Études in vivo

12.2.2.1. *Chang et al, 2007*

Modèle : 9 rats Sprague Dawley mâles

Traitement : salidroside 5 mg/kg (i.v.), n=5 ; salidroside 25 mg/kg (i.g.), n=4

Méthode : dosage plasmatique du salidroside par LC-MS/MS.

Limite de quantification de 50 ng/mL. Le suivi a été réalisé sur 24h mais les concentrations plasmatiques sont devenues inférieures à cette limite avant la fin de l'expérience.

Résultats

Absorption rapide : temps pour atteindre la concentration plasmatique maximale après administration i.g. : 30 min.

Biodisponibilité orale calculée : 98%. Valeur très élevée à mettre en relation avec la petite taille de l'échantillon et l'absence d'informations quant au caractère statistiquement significatif ou non des observations réalisées.

$t_{1/2}$: 0,5h (i.v.) et 1,1h (i.g.).

12.2.2.2. *Panossian et al, 2009b*

Modèle : 252 rats Wistar mâles

Traitement

- *Étude pharmacocinétique de la théophylline* : extrait hydro-alcoolique standardisé de *R. rosea* SHR-5 titré à 2,7% de salidroside, 0,8% de tyrosol et 6,0% de rosavine (50 mg/kg)
- *Étude pharmacodynamique de la warfarine* : extrait hydro-alcoolique standardisé de *R. rosea* SHR-5 titré à 2,5% de salidroside, 0,8% de tyrosol et 3,9% de rosavine (50 mg/kg)

Comparateurs

- Jarsin 300® : extrait sec hydro alcoolique d'*Hypericum perforatum* titré à 1% d'hyperforine, 0,1% d'hypéricine et 0,1% de pseudohypéricine (uniquement dans l'étude sur la théophylline) : 300 mg/kg
- Eau : 10 mL 2 fois/jour (pour l'étude de la théophylline et de la warfarine)

Méthode

Théophylline (n = 144) : administration par gavage oral du traitement ou du comparateur, suivie (après 1h) de l'administration (gavage oral) de 240 mg/kg de d'aminophylline (équivalent à 192 mg/kg de théophylline). Sacrifice des animaux en fin de procédure (0 ; 0,25 ; 0,5 ; 1,0 ; 2,0 ; 4,0 ; 6,0 ; 8,0 h après administration de l'aminophylline). Mesure de la concentration plasmatique en théophylline par HPCE.

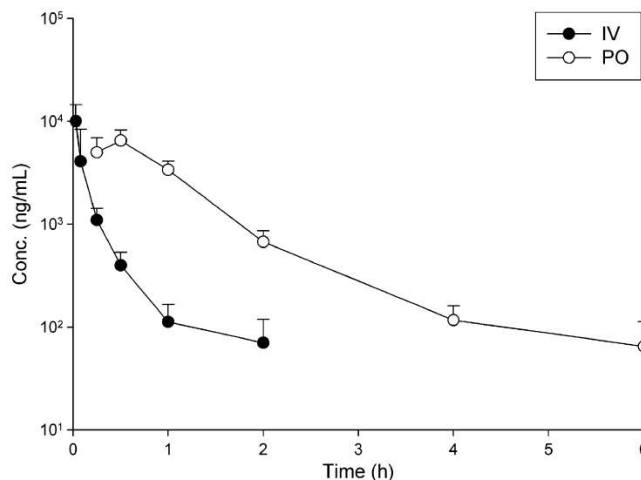


Fig. 4. Mean plasma concentration–time profiles of salidroside after intravenous and oral doses to rats.

Warfarine (n = 108) : administration par gavage oral du traitement ou du comparateur, suivie (après 1h) de l'administration (gavage oral) de warfarine (2 mg/kg). Sacrifice des animaux en fin de procédure (0 ; 2,0 ; 4,0 ; 6,0 ; 8,0 ; 12,0 ; 24,0 ; 30,0 et 48,0 h après l'administration de la warfarine). Mesure de la concentration plasmatique en warfarine par HPCE.

Limite de quantification : 250 ng/mL, limite de détection : 50 ng/mL

Résultats

Théophylline : L'administration d'extrait SHR-5 ne modifie pas de façon statistiquement significative les paramètres pharmacocinétiques de la théophylline. En revanche, la prise de Jarsin® 300 augmente d'un facteur 5 à 6 la clairance totale de la théophylline (induction des enzymes hépatiques comme le CYP2C9 par le millepertuis).

Warfarine : L'administration d'extrait SHR-5 ne modifie pas de façon statistiquement significative les paramètres pharmacocinétiques de la warfarine. Une augmentation de la concentration plasmatique en warfarine a cependant été observée chez les rats traités par SHR-5 dans les 12 premières heures après administration de l'anticoagulant. Celle-ci a été suivie d'une légère diminution de la concentration plasmatique en warfarine dans les 12 heures suivantes. Une mesure du temps de prothrombine avait été prévue dans l'expérience. Il n'y a pas de différence statistiquement significative du temps de prothrombine entre le groupe SHR-5 et le groupe contrôle, ce qui suggère une faible probabilité d'impact clinique de l'interaction observée.

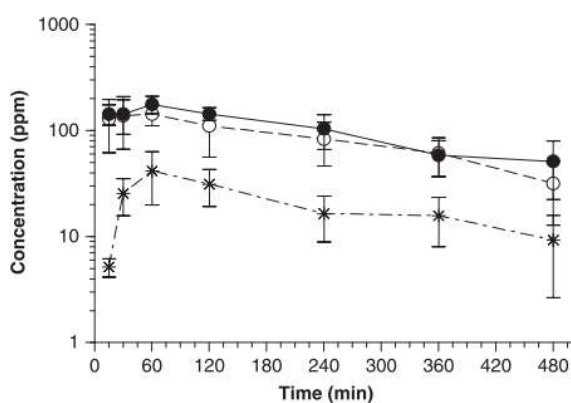


Figure 1. Plots of concentration of theophylline in plasma versus time after oral administration of aminophylline at a dose of 240 mg/kg to rats that had received prior treatment with water (— control), extract SHR-5 (—○—) or extract Jarsin 300 (—×—). The values shown are mean ± SD (n = 6).

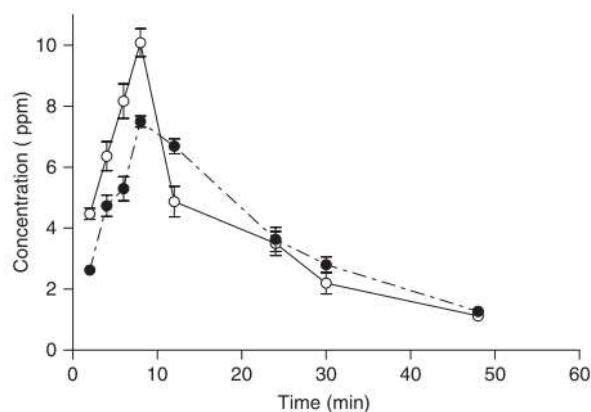


Figure 2. Plots of concentration of warfarin in plasma versus time after oral administration of this drug at a dose of 2 mg/kg to rats that had received prior treatment with water (--- control) or extract SHR-5 (—). The values shown are mean ± SD (n = 6).

12.2.2.3. *Panossian et al, 2010*

Méthode : HPCE, limite de détection : 100 ng/mL, limite de quantification : 250 ng/mL

Expérience chez les rats Wistar mâles

Administration de l'extrait hydro-alcoolique SHR-5 de *R. rosea* selon le schéma présenté ci-après (table 1). Extrait titré à 10 mg/g de salidroside (1%), 20 mg/g de rosavine (2%) et 1,5 mg/g de tyrosol (1,5%). 20 mg/kg correspondent à une dose de 1 comprimé de Rosenroot® chez l'homme (et 50 mg/kg à 2 comprimés).

+ Administration orale unique de 0,570 mg/kg de salidroside (correspondant à 50 mg/kg de SHR-5) afin de comparer la pharmacocinétique du salidroside injecté isolément et dans un d'extrait.

Table 1. Experimental design of the study of pharmacokinetics and biotransformations following administration of special extract SHR-5 of *Rhodiola rosea* L. to rats

Group No	Drugs	Total number of animals	Dosage (mg/kg)	Administration	Administered route	Administered volume (mL/kg)	Administered dose of tyrosol (mg/mL/kg)	Administered dose of rhodioloside (mg/mL/kg)	Administered dose of rosavin (mg/mL/kg)	Blood and urine sampling time after infusion of drug, h
1	SHR-5	54	20	Single	I.V.	2	0.026	0.230	0.390	0; 0.06; 0.33; 0.5; 0.75; 1.0; 1.5; 2.0; 3.0
2	SHR-5	54	20	Single	Oral	10	0.026	0.230	0.390	0; 0.5; 1.0; 1.25; 1.5; 2.0; 4.0; 5.0; 6.0
3	SHR-5	54	50	Single	Oral	10	0.065	0.576	0.975	0; 0.5; 1.0; 1.25; 1.5; 2.0; 4.0; 6.0; 8.0
4	SHR-5	48	20/daily	Multiple (5 days)	Oral	10	0.026	0.230	0.390	0; 0.5; 1.0; 1.25; 1.5; 2.0; 4.0; 6.0;
5	SHR-5	36	50/daily	Multiple (5 days)	Oral	10	0.065	0.576	0.975	0; 1.0; 1.5; 2.0; 4.0; 5.0;
6	Rhodiolo-42 side	42	0.570	Single	Oral	10	-	0.576	-	0; 0.5; 1.0; 1.5; 2.0; 3.0; 5.0
7	Water	42	-	Single	Oral	10	-	-	-	0; 0.5; 1.0; 1.5; 2.0; 3.0; 5.0

	SHR-5 i.v. 20 mg/kg		SHR-5 <i>per os</i> 20 - 50 mg/kg	
	Salidroside	Rosavine	Salidroside	Rosavine
T_{max}	-	-	1 h	1 h
F	100%	100%	78 – 93%	20 – 26%
$t_{1/2}$ prise unique	0,57 h	0,53 h	3,57 h - 4,45 h	0,47 – 0,63
$t_{1/2}$ prise répétée	-	-	5,59 h - 3,48 h	-

Tableau 15 : Résumé des principaux paramètres pharmacocinétiques observés après l'administration de l'extrait SHR-5 chez le rat (i.v. et i.g.) d'après Panossian et al, 2010.

- Absorption rapide et importante du salidroside : T_{max} court et biodisponibilité élevée
- Paramètres pharmacocinétiques souvent différents ($p < 0,05$) suite à l'administration de l'extrait SHR-5 ou de salidroside seul (*per os*, 0,570 mg/kg).
 - $t_{1/2}$ plus courte si salidroside administré seul (métabolisation intercurrente des autres composants de SHR-5 allongeant la phase d'élimination du salidroside).
 - T_{max} plus élevé si salidroside administré seul
 - Une partie du tyrosol plasmatique provient de l'extrait, une autre de la métabolisation *in vivo* du salidroside (puisqu'après ingestion de salidroside isolé, la concentration plasmatique en tyrosol augmente jusqu'à dépasser celle en salidroside avant de descendre au même niveau).
 - Conversion plus rapide du salidroside en tyrosol si le salidroside est administré isolément (pas de concurrence pour les enzymes glycolytiques intestinales, contrairement à l'extrait SHR-5). Le taux plasmatique de tyrosol est donc plus élevé suite à l'administration de salidroside seul par rapport au SHR-5.
- Faible absorption de la rosavine : biodisponibilité de 20 à 26%, suggérant une importante métabolisation de ce composé (probablement par premier passage hépatique).

Expérience chez l'homme (individus Caucasiens)

Étude randomisée en aveugle

Traitement : 2 comprimés de Rosenroot® chacun dosé à 144 mg d'extrait SHR-5, 3,63 mg de salidroside et 4,2 mg de rosavine. Prise 2 heures avant le déjeuner (à jeun)

	SHR-5 <i>per os</i> 20 - 50 mg/kg	
	Salidroside	Rosavine
T _{max}	2,0 h	2,0 h
t _{1/2} prise unique	2,5 h	1,4 h

Tableau 16 : Principaux paramètres pharmacocinétiques observés chez l'homme après administration orale d'extrait SHR-5 selon Panossian et al, 2010.

- Rosavine non détectée dans le plasma dans la première heure suivant la prise de SHR-5, contrairement au salidroside
- Salidroside mieux absorbé et moins vite éliminé que la rosavine (ce qui suggère que le salidroside est le principal actif identifié à ce jour)
- Élimination du salidroside et de la rosavine plus lente que chez le rat (t_{1/2} plus élevé)

12.2.2.4. Guo et al, 2012

Modèle : 12 rats Wistar mâles

Traitement : salidroside 50 mg/kg (i.v.), n=6 ; salidroside 100 mg/kg (i.g.), n=6

Méthode : dosages plasmatiques et urinaires (salidroside et tyrosol) par HPCE, limite de quantification de 20 ng/mL

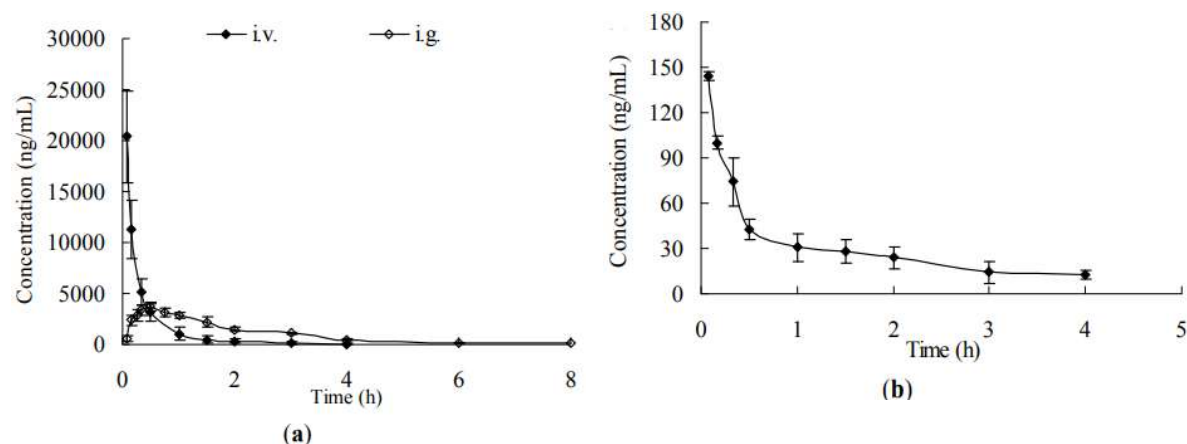
Résultats

T_{max} du salidroside : 20 à 30 min après administration i.g.

La t_{1/2} du tyrosol après administration i.v. (1,64h) est supérieure à celle du salidroside (0,70h). Cette valeur est de 1,32h pour le salidroside après administration i.g., ce qui traduit l'étape d'absorption supplémentaire par rapport à la voie i.v.

Le tyrosol est indétectable dans le plasma après administration i.g. et ne représente que 2% du salidroside administré par voie i.v.

Figure 5. Mean concentration-time profiles in rat plasma (n = 6) obtained after i.v. administration of salidroside (i.v. 50 mg/kg) and i.g. administration of salidroside (i.g. 100 mg/kg). (a: salidroside; b: p-tyrosol).



12.2.2.5. *Spanakis et al, 2013*

Modèle : 6 lapines de Nouvelle-Zélande en bonne santé

Traitement : administration orale simultanée d'un extrait hydro-alcoolique de *R. rosea* (50 mg/kg) standardisé à 3,2% m/m de rosavines (8 mg/250 mg) et de losartan (5 mg/kg).

Contrôle : administration de losartan (5 mg/kg).

Design : étude cross-over randomisée (changement de bras après une période de washout d'une semaine)

Méthode : quantification du losartan et de son métabolite actif (EXP3174) par HPLC-UV.

Résultats : Augmentation statistiquement significative de la concentration maximale et de l'aire sous la courbe du losartan lors du traitement concomitant par *R. rosea* (couplée à une réduction statistiquement significative du ratio clairance/biodisponibilité du losartan). Augmentation statistiquement non significative de la concentration maximale et de l'aire sous la courbe du métabolite actif, sans modification de sa clairance.

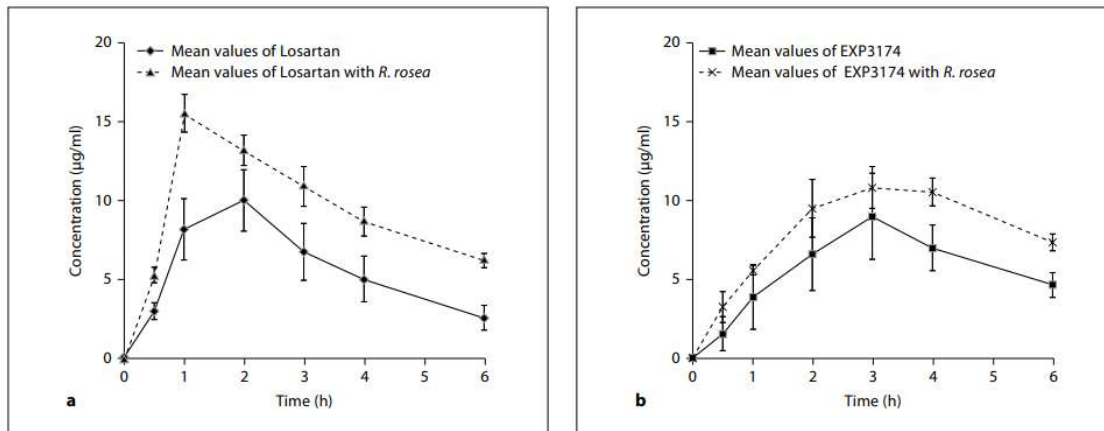


Fig. 1. Plasma concentration-time profiles of losartan (a) and its metabolite EXP3174 (b) after oral administration of losartan alone or in combination with *R. rosea*. The data represent the mean plasma concentrations \pm SE.

L'extrait de *R. rosea* inhibe donc vraisemblablement la P-gp intestinale chez le lapin. Il en résulte une plus grande biodisponibilité du losartan (ce qui réduit le rapport CL/F). *R. rosea* semble également inhiber le CYP3A6 intestinal (équivalent du CYP3A4 chez le lapin), ce qui contribue à l'élévation de l'aire sous la courbe du losartan.

La formation du métabolite actif est possible par une voie alternative au CYP3A6 (le CYP2C1, équivalent du CYP2C9 chez le lapin). L'aire sous la courbe et la concentration en métabolite sont donc augmentées suite à la plus grande biodisponibilité du losartan.

12.2.2.6. *Zhang et al, 2013*

Expérience	Nombre de rats Wistar	Dose(s) de salidroside	Voie d'administration
<i>Dosage plasmatique</i>	6 (3 mâles + 3 femelles)	7,5 ; 15 ; 30 mg/kg	i.v.
<i>Dosage dans la bile</i>	6 (3 mâles + 3 femelles)	15 mg/kg	
<i>Dosage dans les urines</i>	6 (3 mâles + 3 femelles)		
<i>Dosage dans les fèces</i>	6 (3 mâles + 3 femelles)		
<i>Dosage dans les tissus</i>	3 groupes de 6 (3 mâles + 3 femelles dans chaque)		

Tableau 17 : Détail des traitements administrés dans l'étude de Zhang et al, 2013.

Méthode : HPLC-UV, limites de détection et de quantification non précisées dans l'article.

Résultats

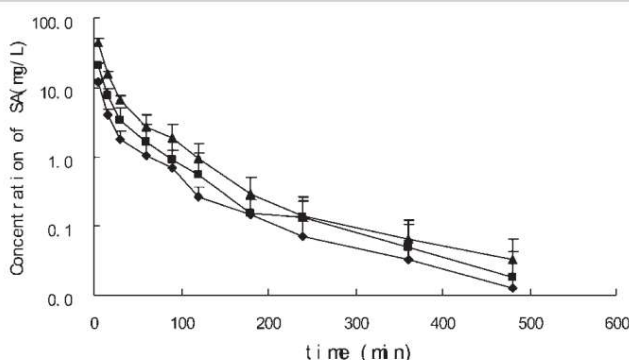


Fig. 2 Plasma concentration-time curves of SA after intravenous administration at doses of 7.5 (◆), 15 (■), and 30 mg/kg (▲) to rats. Values are expressed as means ± SD (n = 6).

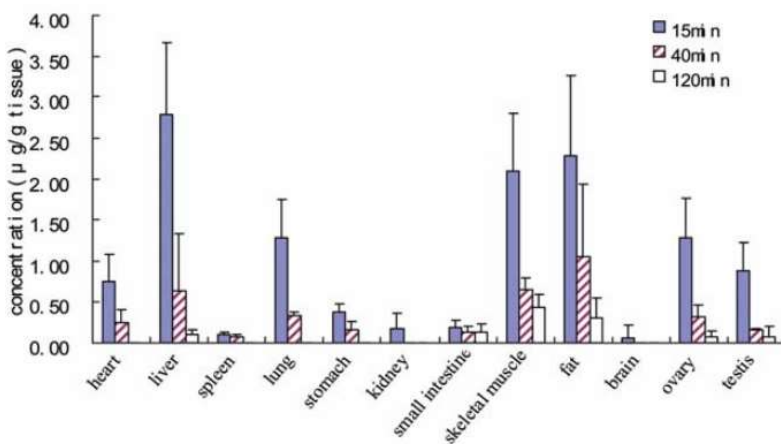


Fig. 3 Tissue distribution of SA in rats at different times after a single intravenous administration (15 mg/kg). Values are expressed as means ± SD (n = 6). (Color figure available online only.)

La demi-vie d'élimination du salidroside après administration i.v. est courte : entre 55 et 62 minutes (selon la dose administrée), soit un peu moins d'une heure en moyenne (58,5 minutes).

L'excrétion se fait principalement par voie urinaire et le métabolisme semble intervenir en grande partie dans l'élimination du salidroside plasmatique.

12.2.2.7. *Guo et al, 2014*

Expérience : salidroside + tyrosol	Nombre de rats (mâles Wistar)	Dose(s) de salidroside	Voie d'administration
<i>Dosages tissulaires (cœur, cerveau, foie, reins, rate et poumons)*</i>	35	50 mg/kg	i.v.
	35	100 mg/kg	i.g.
<i>Dosages urinaire et fécal**</i>	5	50 mg/kg	i.v.
		100 mg/kg	i.g.
<i>Dosage biliaire***</i>	5	50 mg/kg	i.v.
		100 mg/kg	i.g.

Tableau 18 : Détail des traitements administrés dans l'étude de Guo et al, 2014.

*avant administration et 0,17 ; 0,33 ; 0,5 ; 1,0 ; 2,0 ; 4,0 h après administration

**avant administration et toutes les 12 heures pendant 2 jours après administration

***avant administration et toutes les heures pendant 6 heures après administration

Méthode : dosages par HPLC-MS/MS, limites de quantification de 50 ng/mL

Résultats

Administration i.v. de 50 mg/kg de salidroside

- La détection du salidroside se fait dans tous les tissus mais la quantification est possible uniquement dans le foie, le rein et le cœur (autres concentrations < limite de quantification). Il semble donc être rapidement (endéans les 2 h suivant l'injection) éliminé des tissus périphériques (à l'exception du cœur) pour être traité au niveau hépatique et rénal.
- Le tyrosol est détectable à ses concentrations maximales dès la première mesure. Les organes contenant le plus de tyrosol étaient, par ordre décroissant : le cœur, la rate, le rein, le foie et les poumons. Le tyrosol n'est plus détectable 4 heures après l'injection de salidroside.
- Les concentrations maximales en ces 2 molécules sont atteintes au premier « time-point » (0,17h après injection).

Administration i.g. de 100 mg/kg de salidroside

- Le salidroside est détectable uniquement dans le foie. La concentration maximale est atteinte entre 1 et 2 heures après la prise orale.
- Le tyrosol est détectable dans tous les organes sauf le cerveau. Le rein est l'organe le plus concentré en tyrosol (1 heure après ingestion du salidroside) suivi du foie (30 minutes après ingestion du salidroside). Après 1 heure, les concentrations ne sont plus statistiquement différentes entre les tissus.

Hypothèse des auteurs : le salidroside administré par voie i.v. ou i.g. est converti en tyrosol. En revanche, seul le salidroside administré par voie orale subirait une O-glucuronidation, O-sulfatation et/ou O-méthylation. Le tyrosol est donc moins concentré dans le plasma et éliminé plus rapidement suite à une administration orale de salidroside.

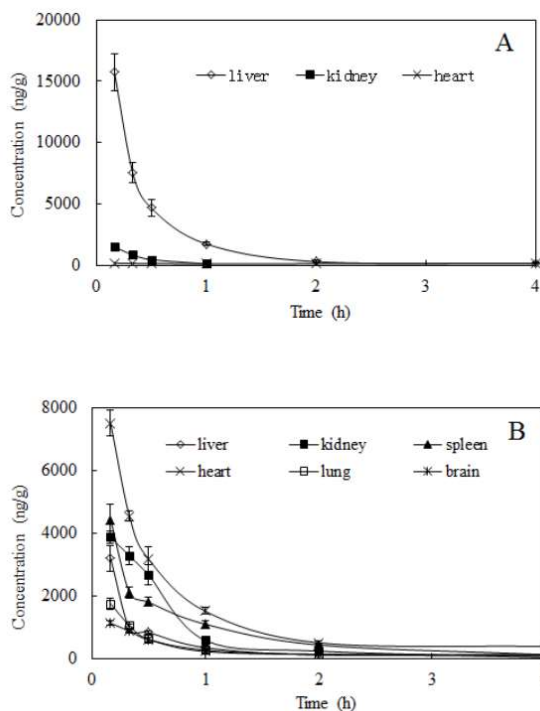


Figure 3. Mean concentration-time profiles of (A) salidoside and (B) *p*-tyrosol in rat tissues (n=6) obtained after i.v. administration of salidoside (i.v. 50 mg/kg).
doi:10.1371/journal.pone.0103648.g003

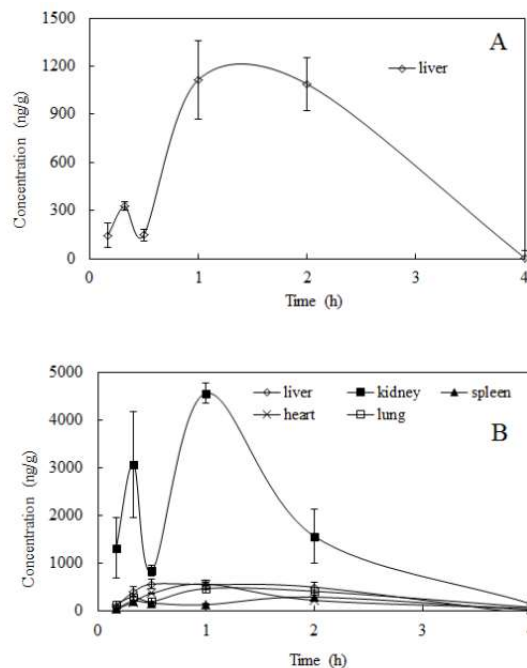


Figure 4. Mean concentration-time profiles of (A) salidoside and (B) *p*-tyrosol in rat tissues (n=6) obtained after i.g. administration of salidoside (i.g. 100 mg/kg).
doi:10.1371/journal.pone.0103648.g004

De manière générale, le salidoside est rapidement excrété par voie urinaire.

Pourcentage de la dose de salidoside retrouvé dans les urines totales :		
	i.v.	i.g.
Sous forme de salidoside, 12h après injection	64,00%	23,80%
Sous forme de tyrosol, 72h après injection	0,19%	2,25%
Pourcentage de la dose de salidoside retrouvé dans les fèces :		
	i.v.	i.g.
Sous forme de salidoside, 72h après injection	0,30%	Indétectable
Sous forme de tyrosol, 72h après injection	1,48%	Trace
Pourcentage de la dose de salidoside retrouvé dans la bile :		
	i.v.	i.g.
Sous forme de salidoside, 6h après injection	2,86%	0,02%
Sous forme de tyrosol, 6h après injection	0,02%	0,00%

Tableau 19 : Détail des dosages du salidoside dans les urines, les fèces et la bile des rats selon Guo et al, 2014.

12.2.2.8. Han et al, 2016

Modèle : 12 rats Sprague Dawley mâles

Traitement : solidroside i.v. 50 mg/kg

Méthode : Dosages plasmatique, urinaire et fécal (6 rats) ; dosage biliaire (6 rats) par HPLC-FT-ICR-MS

Résultats : voies métaboliques identifiées = hydroxylation, déshydrogénation, glucuronidation, sulfo-conjugaison.

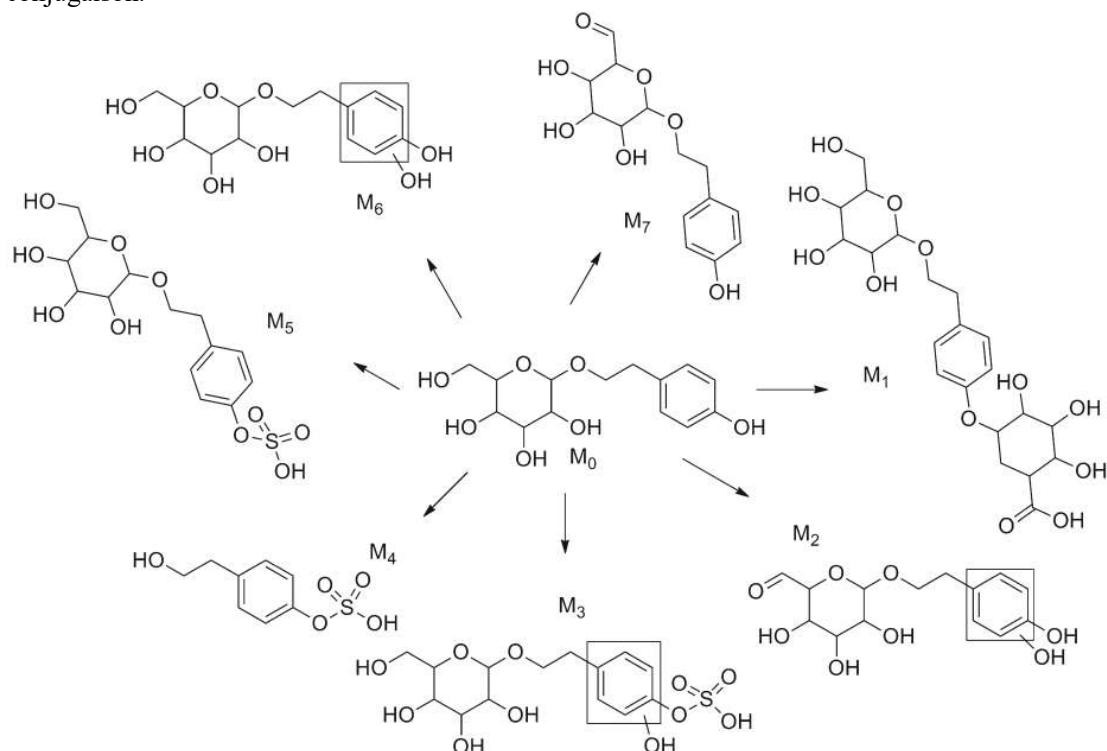


Fig. 4 Proposed metabolic pathways of solidroside in rats

12.2.2.9. Thu et al, 2016b

Design : étude clinique de phase 2 randomisée (pas en aveugle), de type « cross-over » avec une période washout de 2 semaines avant le changement de bras.

Participants : 13 hommes norvégiens de 20 à 26 ans, non-fumeurs. Pas de prise concomitante d'autres médicaments, d'alcool, de remèdes naturels ou de drogues. Pas de consommation de caféine (café, thé, chocolat) de 48 heures avant le début de l'étude à la fin de celle-ci.

Traitement : 2 comprimés d'Arctic Root®/jour en 2 prises (290 mg d'extrait SHR-5 de *R. rosea*/jour) pendant 13 jours (une dose supplémentaire le 14^{ème} jour, avant le test).

Cytochrome dont l'activité est étudiée	Substrat utilisé	Dose de substrat	Métabolite quantifié
CYP1A2	caféine	100 mg (<i>per os</i>)	paraxanthine
CYP2C9	losartan	30 mg (<i>per os</i>)	EXP3174
CYP2C19	oméprazole	20 mg (<i>per os</i>)	5-OH-oméprazole
CYP2D6	dextrométhorphan	30 mg (<i>per os</i>)	dextrorphan
CYP3A4	midazolam	2 mg (<i>per os</i>)	1-OH-midazolam

Tableau 20 : Détail des substrats et métabolites quantifiés par l'équipe de Thu et al (2016b)

Les substrats sont administrés sous forme de « l'Inje cocktail », une combinaison médicamenteuse validée pour l'évaluation de l'activité enzymatique des cytochromes précités.

Mesure des concentrations plasmatiques des substrats et métabolites avant et 4 heures après l'administration des substrats. Méthode analytique : HPLC-MS/MS. Calcul des rapports métabolite/substrat. Génotypage des enzymes pour détecter les différents types de métaboliseurs parmi les participants (PCR).

Résultats

2 métaboliseurs lents identifiés (CYP2D6 et CYP2C9), exclus des analyses pour les enzymes correspondantes. 3 sujets exclus des analyses pour le CYP1A2 (concentration plasmatique initiale en caféine trop élevée). 1 sujet exclu des analyses pour le CYP3A4 (détection de midazolam plasmatique avant son administration).

Dosages plasmatiques :

Table 1 Overview of metabolic ratios for selected cytochrome P-450 (CYP) enzymes in a cross-over study, in healthy male volunteers, ingesting a commercial *Rhodiola rosea* product^a for 14 days (product phase) or with no such intake for 14 days (control phase)

Enzyme (ratio)	Subjects	Phase	Median ratio	25 percentile	75 percentile	Range	P value
CYP1A2 (paraxanthine/caféine)	10	Product	0.45	0.34	0.61	0.22–0.58	0.21
		Control	0.45	0.28	0.49	0.21–0.8	
CYP2C9 (EXP-3174/losartan)	12	Product	5.03	3.28	6.30	1.94–10.59	0.023
		Control	6.04	4.06	10.45	1.58–14.86	
CYP2C19 (omeprazole/5-OH-omeprazole)	13	Product	0.80	0.59	0.80	0.52–2.24	0.53
		Control	0.87	0.56	1.41	0.37–1.43	
CYP2D6 (dextrométhorphan/dextrophan)	12	Product	0.13	0.07	0.28	0.06–1.2	0.82
		Control	0.12	0.09	0.25	0.04–2.16	
CYP3A4 (1-OH-midazolam/midazolam)	12	Product	0.13	0.09	0.16	0.08–0.17	0.65
		Control	0.12	0.08	0.16	0.07–0.29	

^a Arctic Root by Swedish Herbal Institute at recommended daily dosage

- Réduction statistiquement significative du ratio EXP3174/losartan : 21% de réduction (p = 0,023)
- Effet plus marqué chez les métaboliseurs extensifs (25%) que chez les métaboliseurs intermédiaires et lents (16%).
- L'extrait SHR-5 inhibe donc modérément le CYP2C9 chez l'homme.

12.3. Annexe III : Études cliniques

12.3.1. Olsson et al. 2009

- Étude de phase III randomisée, en double aveugle, avec placebo
- Multicentrique : 3 hôpitaux suédois
- 60 patients randomisés (2 groupes de 30)

Critères d'inclusion/exclusion	Interventions	Effets
<p>Inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 20 – 55 ans - Swedish National Board of Health and Welfare diagnostic criteria for fatigue syndrome → burnout et syndrome de fatigue → fatigue quotidienne, depuis au moins 2 semaines et en lien avec un agent stressant présent depuis au moins 6 mois <p>Exclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Abus de tabac/alcool/drogue, - Grossesse/allaitement - Comorbidités : cardiaque, diabète, cancer - Ulcère gastrique - Allergies alimentaires ou médicamenteuses - Asthme - Schizophrénie - Épisode dépressif 	<p>4 comprimés d'extrait standardisé SHR-5 de racine de <i>R. rosea</i>/jour (576 mg d'extrait/jour)</p> <ul style="list-style-type: none"> - 4 mg de salidroside/comprimé <p>Ou</p> <p>4 comprimés placebo/jour (191 mg de phosphate dicalcique/comprimé)</p> <p>2 comprimés le matin et 2 comprimés à midi</p>	<p><i>Qualité de vie</i> : questionnaire SF-36 → amélioration dans les 2 groupes → effet placebo</p> <p><i>Symptômes de fatigue</i> : Pines' burnout scale (endpoint primaire = réduction des symptômes de fatigue)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Amélioration dans les 2 groupes → effet placebo - Mais effet significativement plus marqué dans le groupe SHR-5 <p><i>Dépression</i> : MADRS (Montgomery-Asberg depression rating scale) : amélioration dans les 2 groupes → effet placebo</p> <p><i>Attention</i> : CCPT II (Conners's computerised continuous performance test)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Amélioration dans les 2 groupes → effet placebo (pour les omissions, commissions, Hit RT SE et variabilité) - Mais effet significativement plus marqué avec le SHR-5 pour les indices d'omission, de Hit RT SE* et de variabilité* (*indique un rythme de réponse plus stable, en lien avec une meilleure concentration) <p><i>Taux de cortisol salivaire</i> (j1 et j28)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Réduction statistiquement significative du taux de cortisol après l'éveil dans le groupe SHR-5, par rapport au placebo - Courbe significativement plus basse et plus plate dans le groupe SHR-5 que dans le groupe placebo <p>Donc : effet antifatigue permettant de meilleures capacités de concentration et réduction du taux de cortisol</p> <p>Aucun effet indésirable sévère n'a été rapporté</p>

12.3.2. Darbinyan et al, 2007

- Étude de phase III randomisée, en double aveugle, avec placebo
- 91 patients randomisés (89 ayant complété le protocole)

Critères d'inclusion/exclusion	Interventions	Effets
<p>Inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 18 – 70 ans - Département de neurologie du centre médical universitaire de Yerevan, Arménie - Critères diagnostiques de TDM issus du DSM-IV - TDM léger à modéré : score de 21 à 31 selon l'HAM-D³⁰ et score d'au moins 13 selon le BDI³¹ <p>Exclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Antécédent de tentative de suicide - Tendances suicidaires selon l'HAM-D ou le BDI - Maladie neurologique évolutive, schizophrénie - Pathologies cardiovasculaires ou diabète risque d'interactions médicamenteuses) <p>Grossesse ou allaitement</p>	<p>Comprimés d'extrait standardisé SHR-5 (170mg/comprimé)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Groupe A : 2 comprimés (340 mg) /jour en 1 prise: 31 patients - Groupe B : 4 comprimés (680 mg) /jour en 2 prises: 29 patients ou 2 comprimés placebo : 29 patients (Groupe C) <p>Traitement de 6 semaines</p>	<p>Outcomes : action antidépressive de <i>R. rosea</i> en monothérapie (efficacité et sécurité)</p> <p>Versant efficacité :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Primary endpoint : variation des scores BDI et HAM-D (21 questions) - Secondary endpoints : modification des indicateurs de l'HAM-D relatifs à <ul style="list-style-type: none"> • L'insomnie • L'instabilité émotionnelle • La somatisation et l'hypochondrie • L'estime de soi <p>Amélioration statistiquement significative du score HAM-D et BDI.</p> <p><i>Score HAM-D :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Groupe A : 24,52 → 15,97 (p < 0,0001) - Groupe B : 23,79 → 16,72 (p < 0,0001) - Groupe C : 24,17 → 23,41 (p = 0,33) - Scores finaux statistiquement différents entre les groupes A/B et C (p < 0,0001) mais pas entre les groupes A et B (p = 0,34) - Seule l'estime de soi n'est pas améliorée par le trt dans le groupe A - Elle est améliorée de façon significative dans le groupe B (2,690 → 1,897, p < 0,0002) <p><i>Score BDI :</i> réduction dose-dépendante et statistiquement significative</p> <ul style="list-style-type: none"> - Groupe A : 12,23 → 7,097 (p < 0,0001) - Groupe B : 10,38, → 4,750 (p < 0,0001) - Groupe C : 11,33 → 9,897 (p = 0,21) <p>Versant sécurité : aucun effet indésirable sévère n'a été rapporté</p>

³⁰ Hamilton Rating Scale for Depression (échelle de dépression de Hamilton, version de 21 questions). Les auteurs ont indiqué le score global (21 questions) mais l'évaluation de la sévérité du TDM se fait selon les 17 premiers critères (MDCalc, 2021).

³¹ Beck Depression Inventory (inventaire de dépression de Beck, forme courte composée de 13 questions)

12.3.3. Mao et al, 2015

Étude preuve de concept randomisée en triple aveugle, 57 patients randomisés

Critères d'inclusion/exclusion	Interventions	Effets
<p>Inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Au moins 18 ans - Département de la médecine familiale et de santé communautaire de l'hôpital universitaire de Pennsylvanie ou auto-inscription (annonce à la radio + dans les journaux) - Diagnostic de TDM selon le DSM IV, score HAM-D minimum : 10 (dépression légère), score CGI-S³² de 3 (TDM léger) ou 4 (TDM modéré) <p>Exclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> - TDM sévère, trouble bipolaire, psychose, addiction, trouble anxieux, démence - Tentative de suicide ou TDM nécessitant une hospitalisation - Traitement antidépresseur en cours, utilisation de phytothérapie ou de compléments alimentaires minéraux, chimiothérapie, autres médicaments affectant l'humeur - Usage d'antidépresseur/psychotrope moins de 5-demi vies avant le début de l'étude - Usage d'IMAO dans les 2 semaines avant le début de l'étude - Antécédent de résistance à la sertraline - Hypersensibilité à l'un des traitements - Grossesse, allaitement ou risque de grossesse sans contraception efficace 	<ul style="list-style-type: none"> - Gélules d'extrait SHR-5 de <i>R. rosea</i> (340 mg) : (n = 20) - Gélules de 50 mg de sertraline (n = 19) - Gélules placebo (n = 18) <p>Traitement de 12 semaines, escalade de dose (départ à 1 gélule/jour et ajout d'une gélule après 2, 4 et 6 semaines, jusqu'à réduction du score d'HAM-D de plus de 50%). Dose maximale de 4 gélules/jour (1360 mg d'extrait ou 200 mg de sertraline)</p>	<p>Outcome primaire : modification du score HAM-D (17 questions) Pas de différence statistiquement significative entre les groupes (p=0,79), même si la réduction du score est supérieure dans le groupe sertraline (- 8,2%) que rhodiola (- 5,1%) et placebo (- 4,6%), valeurs cliniquement significatives</p> <p>Outcomes secondaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Modification du score BDI (uniquement des données chiffrées à la « baseline » et l'évolution graphique) - Modification du score CGI/C <p>Pas de différence statistiquement significative de scores BDI et CGI/C entre les groupes (p=0,28 et p=0,17, respectivement) mais odds ratio cliniquement significatifs pour l'amélioration globale de la dépression : 1,39 (<i>R. rosea</i>) et 1,90 (sertraline)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nombre de patients présentant des effets indésirables liés au traitement, en particulier la perturbation de la fonction sexuelle Aucun effet sévère rapporté Effets non-sévère : 63,2% sertraline, 30,0% <i>Rhodiola</i> et 16,7% sertraline p < 0,012 Pas de modification de la tension, du rythme cardiaque, du poids corporel ou des tests biologiques (prise de sang, analyse d'urine) dans les groupes traités - Nombre de patients ayant des idées suicidaires (<i>pas de résultats</i>) <p>Perdus de vue : 8 (2 placebo, 4 sertraline et 2 <i>Rhodiola</i>) Arrêt du traitement : inefficacité : 6 (2 placebo, 2 sertraline et 2 rhodiola) et effets indésirables : 2 sertraline Complétude du protocole : 14 placebo, 10 sertraline et 16 <i>R. rosea</i> Aucun effet indésirable sévère n'a été rapporté</p>

³² Clinical Global Impression Severity

12.3.4. Gao et al, 2020

- Étude preuve de concept randomisée en triple aveugle

Critères d'inclusion/exclusion	Interventions	Effets
<p>Inclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 18 – 50 ans - Département de neurologie et de psychiatrie de l'hôpital universitaire de Fujian + auto-inscriptions (annonces dans les journaux) - Capacité à lire, comprendre et signer le formulaire de consentement éclairé - Diagnostic de TDM selon le DSM IV, score HAM-D minimum : 13 (TDM léger), score CGI/C de 3 (TDM léger) ou 4 (TDM modéré) - « En bonne santé » : antécédents médicaux, examen clinique, tests biologiques de routine - Accord pour utilisation d'une contraception efficace jusqu'à 3 mois après l'étude - Non-fumeurs <p>Exclusion :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diagnostic de TDM sévère - Grossesse, allaitement ou risque de grossesse sans contraception - Trouble bipolaire, psychose, trouble anxieux - Addiction ou abus de substances dans les 3 mois avant le début de l'étude, test éthylique respiratoire positif lors d'une des visites à l'hôpital - Utilisation d'un antidépresseur/psychotrope moins de 5 demi-vies avant le début de l'étude - Utilisation concomitante de compléments alimentaires minéraux, chimiothérapie, autres médicaments affectant l'humeur - Usage d'IMAO dans les 2 semaines avant le début de l'étude - Hypersensibilité à l'un des traitements - Antécédents de non-réponse à la sertraline ou à <i>R. rosea</i> - Autre étude clinique dans les 3 mois précédents, cécité 	<p>Groupe A (n = 33) : 1 comprimé de sertraline + 2 comprimés placebo/jour</p> <p>Groupe B (n = 33) : 1 comprimé de sertraline + 2 comprimés de R. rosea/jour (0,6 g d'extrait/jour)</p> <p>Groupe C (n = 34) : 1 comprimé de sertraline + 1 comprimé placebo + 1 comprimé de R. rosea/jour (0,3 g d'extrait/jour)</p> <p>Traitement de 12 semaines</p>	<p>Outcome primaire : modification du score HAM-D (17 questions)</p> <p>Outcomes secondaires : modification des scores :</p> <ul style="list-style-type: none"> - HAM-D (17-questions) - CGI/C - BDI <p>Après 6 semaines de trt : réduction significative des scores HAM-D et BDI dans les groupes B et C (p < 0,05)</p> <p>Après 12 semaines :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Idem avec p < 0,01 - Scores HAM-D et BDI significativement différents dans les groupes B et C par rapport au groupe A (p < 0,01) et entre les groupes B et C (p < 0,05) <p>Les symptômes les plus améliorés sont l'insomnie, l'instabilité émotionnelle et la somatisation. Cette amélioration est plus marquée avec la dose de 0,6g d'extrait par jour.</p> <p>Score CGI/C :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Après 6 et 12 semaines : réduction significative dans les groupes B et C (p < 0,01) - Après 12 semaines : réduction significative dans le groupe A (p < 0,01) <p>Aucun effet indésirable sévère rapporté et aucun effet indésirable rapporté dans les 2 semaines après la fin de l'étude</p> <p>Plus d'effets indésirables si la sertraline est prise seule (groupe A) qu'avec <i>R. rosea</i> (groupes B et C)</p> <p>Aucun manque de compliance observé</p>

12.4. Annexe IV : Principaux extraits de *R. rosea* cités dans ce travail

Noms de l'extrait	Type d'extrait	Composition	Référence(s) associée(s)
RHO	Extrait sec hydro-alcoolique de racines et de rhizomes de <i>R. rosea</i> Solvant d'extraction : éthanol 60% m/m DER : 1,5 – 5 : 1	- Salidroside 1% - Rosavines 3%	Perfumi et Mattioli, 2007 Mattioli et al, 2009 Mannucci et al, 2012 EMA Final Assessment Report, 2012
SHR-5	Extrait sec hydro-alcoolique de rhizome de <i>R. rosea</i> Solvants d'extraction : éthanol 70% puis eau DER 2,5 - 5 : 1	Mao et al, 2015 : - Salidroside : 1,95% - Rosavine : 3,07% Panossian et al, 2007 : - Salidroside 1,7% - Rosavines : 4,5% Panossian et al, 2009b : - Salidroside : 1% - Rosavine : 2% - Tyrosol : 1,5% Panossian et al, 2010 : - Salidroside : 2,5 et 2,7 % - Rosavine : 3,9 et 6,0% - Tyrosol : 0,8%	EMA Final Assessment Report, 2012 Darbinyan et al, 2007 Panossian et al, 2007 Olsson et al, 2009 Panossian et al, 2009b Panossian et al, 2010 Panossian et al, 2014 Mao et al, 2015
Rhodiola rosea WS1375	Extrait hydro-alcoolique de racine de <i>R. rosea</i> Solvant d'extraction : éthanol 60% m/m DER 1,5 – 5 : 1	- Salidroside >1% - Rosavines 3 à 8%	Extrait utilisé pour l'élaboration du médicament Rodizen® : 200mg/comprimé
RrE	Extrait sec hydro-alcoolique de rhizomes de <i>R. rosea</i> Solvant d'extraction : éthanol 70% DER 10 : 1	- Salidroside 3% - Composés phénoliques 40%	Palumbo et al, 2012

Le trouble dépressif majeur (TDM) est une affection à la physiopathologie complexe et encore méconnue. Les traitements médicamenteux actuels présentent certaines limites, ce qui explique l'intérêt croissant pour les médecines complémentaires comme la phytothérapie.

Rhodiola rosea L. (*R. rosea*), un adaptogène traditionnel présente des propriétés antidépressives chez l'animal. Cette activité antidépressive a aussi été observée lors d'études cliniques mais elles présentent divers défauts qui empêchent une évaluation objective chez l'homme. Les quelques études publiées concernent le TDM léger à modéré.

Le profil de sécurité de *R. rosea* a été établi sur base des données cliniques mais aussi et surtout de l'ancienneté de son usage. La littérature indique un potentiel d'interactions médicamenteuses tant pharmacocinétiques que pharmacodynamiques.

L'usage de *R. rosea* ne se justifie donc que dans les cas de symptômes dépressifs non TDM, de TDM léger (à modéré) résistant aux mesures non-pharmacologiques ou récidivant et résistant aux traitements conventionnels. Son utilisation en complément des antidépresseurs classiques n'a pas été suffisamment étudiée pour garantir la sécurité des patients. Il faut également tenir compte du manque de données pour certaines catégories de patients.

Des recherches supplémentaires sont nécessaires afin de déterminer la contribution exacte de *R. rosea* dans l'arsenal thérapeutique du TDM.

Major depressive disorder (MDD) exhibits a complicated and still little-known physiopathology. Conventional medicines bring certain drawbacks, thus explaining the growing interest in complementary approaches such as herbal medicines.

Rhodiola rosea L. (*R. rosea*), a traditional adaptogen, presents antidepressant properties in animals. Clinical trials also show the antidepressant activity but their limitations prevent its objective assessment in humans. The few published studies focus on mild to moderate MDD.

R. rosea safety profile is based on clinical data but also and above all on its long-standing traditional use. Literature points out both pharmacokinetic and pharmacodynamic prospective drug interactions.

The use of *R. rosea* is then only justified in non-MDD depressive symptoms, mild (to moderate) non-pharmacological measures-resistant or recurrent and drug-resistant MDD. Its combination with conventional antidepressants has not been enough investigated to ensure patients' safety. Attention should also be paid to the lack of data in some groups of patients.

Further research is warranted to ascertain the exact contribution of *R. rosea* to MDD therapeutic options.

Université de Namur | Faculté de Médecine | Département de Pharmacie
Rue de Bruxelles, 61 | 5000 Namur | Belgique

www.unamur.be/medecine/etudes-pharmacie