



République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Abbès Laghrou - Khenchela-  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie  
Département de Biologie Moléculaire et Cellulaire

## Mémoire

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de

### Master académique

FILIERE : Sciences Biologiques

OPTION : Biochimie Appliquée

## Thème

# Implication de la phytothérapie dans le traitement de la dépression

Présenté par : SALMI Manel & ZERARI Sabrina

### Jury de soutenance :

Présidente: **Dr. KRIM Meriem**

MCB. Univ. Abbès Laghrou- Khenchela

Promotrice: **Dr. BOUHALIT Samira**

MCA. Univ. Abbès Laghrou -Khenchela

Examinatrice : **Dr. MAAYOUF Nozha**

MCB. Univ. Abbès Laghrou -Khenchela

Promotion: 2021-2022

# **REMERCIEMENTS**

*Nous tenons à remercier en premier lieu **ALLAH** le tout puissant pour toute la volonté et le courage qu'il nous a donné pour l'achèvement de ce mémoire, il a été et sera toujours à côté de nous pour réussir à terminer n'importe quel travail.*

*Notre profonde gratitude s'adresse avant tout au **Dr. BOUHALIT Samira** notre encadreur, qui a accepté de diriger notre travail et nous a accordé toute l'attention et la patience nécessaire pour le mener à bien. Nous tenons à la remercier pour sa disponibilité, ses précieux conseils scientifiques, ses encouragements ainsi que sa gentillesse qui nous ont permis de réaliser ce travail.*

*Aux membres du jury :*

***Mme KRIM MERIEM.**, Nous tenons à vous exprimer toute nos reconnaissances pour l'honneur que vous nous faites de bien vouloir juger notre mémoire.*

***Mme MAAYOUF NOZHA.**, Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant de siéger parmi les membres de jury de cette mémoire.*

*Nous exprimons également notre profond remerciement et notre vive gratitude à nos enseignants de la faculté des Science de la Nature et de la Vie - Khenchela- .*

*Au terme de ce travail, nous tenons à exprimer notre gratitude et nos remerciements pour toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire.*



# **DEDICACE**

*À l'aide de Dieu le tout puissant, qui m'a honoré et éclairé le chemin par le savoir, ce  
modeste travail a pu être réalisé et que je dédie :*

*Mes très chers parents. Qui nous ont soutenus durant toutes nos vies, sans eux nous seraient  
rien*

*Je tiens aussi remercier mon mari **RADHWAN**, qui m'a pris les mains pour entamer ce  
chemin d'apprentissage après l'avoir arrêté pour assez temps. Merci pour l'aide,  
l'encouragement et les moments fâchés du transport.*

*A mes petits-enfants : **MOUIED & RESELEN***

*A mes chers frères*

*A toute ma famille grande et petite sans exception.*

*A toute la famille de mon mari grande et petite sans exception.*

*A mon binôme **SABRINA** ainsi qu'à sa famille.*

*A tous mes amis.*

*Et bien sur nos collègues de promotion Master 2 Biochimie appliquée.*



**Manel**

# **DEDICACE**

*À l'aide de Dieu le tout puissant, qui m'a honoré et éclairé le chemin par le savoir, ce modeste travail a pu être réalisé et que je dédie :*

*Je dédie cet événement marquant de ma vie à la mémoire de mon très cher père disparu trop tôt.*

*J'espère que, du monde qui est sien maintenant, il apprécie cet humble geste comme preuve de reconnaissance de la part d'une fille qui a toujours prié pour le salut de son âme. Puisse dieu, le tout puissant l'avoir en sa sainte miséricorde.*

*A ma chère mère, pour son amour, ses encouragements et ses sacrifices.*

*A mon très cher mari **YOUCEF**, qui m'a toujours encouragé et qui a été compréhensif et patient. Tu as su m'apporter ton soutien moral tout au long de la dernière étape de ce mémoire.*

*A vous mes chers frères (**IMAD, SALAH**) et belles sœurs (**HADJIRA, AMINA**).*

*A toute ma famille grande et petite sans exception.*

*A toute la famille de mon mari grande et petite sans exception.*

*A mon binôme **MANEL** ainsi qu'à sa famille.*

*A mes chères amies (**DJOUHAINA et SALIMA**), pour leurs aides et supports dans les moments difficiles.*

*A tous mes autres amies.*

*Et bien sur nos collègues de promotion Master 2 Biochimie appliquée.*



**Sabrina**

# Sommaire

<b>Remerciement</b>	
<b>Dédicace</b>	
<b>Liste des figures</b>	
<b>Liste des abréviations</b>	
<b>Résumés</b>	
<b>Introduction .....</b>	<b>1</b>

## CHAPITRE I : La dépression

<b>1. Généralités .....</b>	<b>3</b>
<b>2. Physiopathologie .....</b>	<b>3</b>
2.1. Théorie biologique .....	3
2.1.1. Hypothèses monoaminergiques .....	3
2.1.2. Hypothèse neuro-endocrinologique .....	5
2.2. Théorie génétique (l'hérédité) .....	6
2.3. Théorie environnementale (contexte social) .....	6
<b>3. Les différents stades de sévérité .....</b>	<b>6</b>
<b>4. Les formes cliniques symptomatiques .....</b>	<b>7</b>
4.1. Dépression mélancolique .....	8
4.2. Dépression anxieuse .....	8
4.3. Dépression délirante .....	9
4.4. Dépression stuporeuse .....	9
4.5. Dépression catatonique .....	9
4.6. Dépression cognitive et dépression pseudo-déméntielle .....	9
4.7. Dépression atypique .....	9
4.8. Dépression saisonnière .....	10
<b>5. Les méthodes alternatives et complémentaires pour lutte contre la dépression .....</b>	<b>10</b>

## CHAPITRE II : La phytothérapie

<b>1. Généralité .....</b>	<b>14</b>
<b>2. Les plantes médicinales .....</b>	<b>14</b>
<b>3. Les principaux éléments actifs .....</b>	<b>15</b>
3.1. Les composés phénoliques .....	15
a. Acide phénolique .....	15

b. Flavonoïdes .....	16
c. Les tanins .....	16
d. Les coumarines.....	16
e. Lignines.....	16
3.2. Alcaloïdes .....	17
3.3. Terpènes et stéroïdes .....	17

### **CHAPITRE III: Les plantes antidépressives**

<b>1. Généralité.....</b>	<b>18</b>
<b>2. Le Millepertuis.....</b>	<b>18</b>
2.1. Description et caractéristiques .....	18
2.2. Dénomination.....	19
2.3. Classification .....	19
2.4. Répartition géographique .....	20
2.5. Étude phytochimique.....	20
2.5.1. Les principaux constituants.....	20
2.5.2. Extraction .....	23
2.6. L'effet de molécules actives sur les neurotransmetteurs .....	23
<b>3. Rhodiola .....</b>	<b>25</b>
3.1. Description et caractéristiques .....	25
3.2. Dénomination.....	26
3.3. Classification .....	26
3.4. Répartition géographique .....	26
3.5. Étude phytochimique.....	27
3.5.1. Les principaux constituants.....	27
3.5.2. Extraction .....	29
3.6. L'effet de molécules actives sur les neurotransmetteurs .....	29
<b>4. Griffonia.....</b>	<b>31</b>
4.1 Description et caractéristiques .....	31
4.2. Dénominations .....	32
4.3. Classification .....	32
4.4. Répartition géographique .....	33
4.5. Etude phytochimique.....	33

4.5.1. Les principaux constituants.....	33
4.5.2. Extraction .....	35
4.6. L'effet de 5HTP sur les neurotransmetteurs.....	35
<b>5. <i>Mucuna pruriens</i> .....</b>	<b>36</b>
5.1. Description et caractéristiques .....	36
5.2. Dénominations .....	37
5.3. Classification .....	37
5.4. Répartition géographique .....	38
5.5. Etude phytochimique.....	38
5.5.1. Les principaux constituants.....	38
5.5.2. Extraction .....	40
5.6. L'effet de L-dopa sur les neurotransmetteurs.....	42
<b>6. Mélisse « <i>Melissa officinalis</i> ».....</b>	<b>43</b>
6.1. Description et caractéristiques .....	43
6.2. Dénomination.....	44
6.3. Classification .....	44
6.4. Répartition géographique .....	45
6.5. Étude phytochimique.....	45
6.5.1. Les principaux constituants.....	45
6.5.2.Extraction .....	45
6.6. Effet de molécules actives sur les neurotransmetteurs.....	46
<b>7. Commercialisation et conseils à l'officine.....</b>	<b>47</b>
7.1. Commercialisation .....	47
7.2. Délivrance et conseils.....	47
7.2.1. Le Millepertuis .....	48
a- Les effets indésirables .....	48
b- Précaution d'emploi.....	49
c- Conseils d'utilisation .....	49
7.2.2. Griffonia.....	49
a- Les effets indésirables .....	50
b- Précaution d'emploi.....	50
c- Conseils d'utilisation .....	50

7.2.3. Rhodiola .....	51
a- Les effets indésirables .....	51
b- Précaution d'emploi.....	52
c- Conseils d'utilisation .....	52
7.2.4. <i>Mucuna pruriens</i> .....	53
a- Les effets indésirables .....	54
b- Précaution d'emploi.....	54
c- Conseils d'utilisation .....	54
7.2.5. La Mélisse .....	55
a- Les effets indésirables .....	56
b- Précaution d'emploi.....	56
c- Conseils d'utilisation .....	57
<b>Conclusion .....</b>	<b>58</b>
<b>Références bibliographiques .....</b>	<b>60</b>

## LISTE DES FIGURES

N° de figure	Titre	Page
<b>1</b>	Hypothèse monoaminergique de la dépression d'après Stahl	<b>5</b>
<b>2</b>	Symptomes de la dépression	<b>8</b>
<b>3</b>	Aspect morphologique de Millepertuis	<b>19</b>
<b>4</b>	Structure de l'hyperforine et de l'adhyperforine	<b>21</b>
<b>5</b>	Structure de l'hypéricine et de la pseudohypéricine	<b>22</b>
<b>6</b>	Structure générale de flavonoides	<b>22</b>
<b>7</b>	<i>Rhodiola rosea</i> ( <i>Sedum rhodiola</i> ) feuilles et Rhizome	<b>25</b>
<b>8</b>	Les structures chimiques des rosavines et rosarines	<b>27</b>
<b>9</b>	Structures chimiques de tyrosol et salidroside	<b>28</b>
<b>10</b>	La biosynthèse des rosavines et du salidroside	<b>28</b>
<b>11</b>	Structure de la Rhodioline	<b>29</b>
<b>12</b>	Mécanismes d'action possibles de la Rhodiola	<b>31</b>
<b>13</b>	Gousse et graines de <i>Griffonia simplicifolia</i> L	<b>32</b>
<b>14</b>	La biosynthèse tryptophane à partir du chorismate	<b>34</b>
<b>15</b>	La biosynthèse de 5HTP et de la sérotonine	<b>34</b>
<b>16</b>	Une synapse sérotoninergique	<b>36</b>
<b>17</b>	<i>Mucuna pruriens</i> , gousses et graines	<b>37</b>
<b>18</b>	Les voies de la biosynthèse de la tyrosine et de la phénylalanine	<b>39</b>
<b>19</b>	La biosynthèse de la L-DOPA	<b>40</b>
<b>20</b>	La biosynthèse de la L-dopa en dopamine	<b>40</b>
<b>21</b>	Extraction de la L-dopa à l'aide d'une solution aqueuses	<b>41</b>
<b>22</b>	Une synapse dopaminergique	<b>43</b>
<b>23</b>	<i>Melissa officinalis</i> L	<b>44</b>
<b>24</b>	EPS Phytostandard Millepertuis 150 ml phytoprevent	<b>48</b>
<b>25</b>	Phytoclassique Griffonia du laboratoire S.I.D.nutrion (gélules)	<b>51</b>
<b>26</b>	Griffonia 5HTP et millepertuis	<b>51</b>
<b>27</b>	Rhodiola Tonus Intellectuel et Stress	<b>53</b>
<b>28</b>	Extrait fluide glycéринé de <i>Mucuna</i> pour préparation magistrale. Contenance : fl 500 ml	<b>55</b>
<b>29</b>	Mélisse + Valériane - 400 mg / 60 gélules	<b>56</b>

## Liste des abréviations

- **5HT** : 5-Hydroxy-Tryptamine famille de la sérotonine.
- **5-HT1A** : Le récepteur de la sérotonine 1A (ou 5-Hydroxy-tryptamine 1A).
- **5-HT1A, 1B, 1D** : Les récepteurs post-synaptiques de la sérotonine.
- **5-HTP** : 5-Hydroxytryptophane
- **5-HTTLPR** : Serotonin-Transporter-Linked Promoter Region (Gène du transporteur de la sérotonine).
- **AADC**: Aromatic L-amino-acid-decarboxylase
- **ACTH**: Adenocortitropin Hormone
- **ALA** : Acide Alphalinoléinique
- **APG** : Classification botanique des angiospermes
- **APGIII**: Classification phylogénétique
- **AR** : L'acide rosmarinique
- **AVC** : Accident vasculaire cérébral
- **BDNF**: Brain-Derived Neurotrophic Factor
- **C18-RP** : Gel de silice
- **C<sub>30</sub>H<sub>16</sub>O<sub>8</sub>**: L'hypericine
- **CIM-10** : Classification Internationale des Maladies 10ème version
- **COMT** : La catécholamine-O-méthyltransférase
- **CPL**: Chromatographie en phase liquide
- **CRH**: Cortico Releasing Hormon
- **DA**: Dopamine
- **DDC**: La DOPA decarboxylase
- **DSM IV**: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4ème version revise
- **EPS** : des Extraits fluides de Plantes Fraîches Standardisés et glycélinés
- **GABA** : L'acide gamma-aminobutyrique
- **GDNF** : Facteur neurotrophique dérivé des cellules gliales

- **GmbH** : Pharmaplant GmbH est une recherche moderne
- **HAM** : L'échelle d'anxiété de Hamilton
- **HDRS** : Echelle de dépression de Hamilton
- **HE** : Huile essentielle
- **HHS** : Hypothalamo-Hypophyso-Surrénalien
- **HP-5MS** : Colonne pour chromatographie
- **HPLC** : Chromatographie Liquide à Haute Performance
- **HPTLC** : Chromatographie sur couche mince
- **IMAO** : Inhibiteur de Monoamine Oxydase
- **INSERM** : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
- **IRSNA** : Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline
- **ISRS** : Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine
- **L-DOPA** : La levodopa
- **LINNE** : Systèmes moderne de classification des plantes.
- **MAO-A** : Monoamine oxydase A
- **NA** : La noradrénaline
- **NMDA** : N-méthyl-D-aspartate
- **NPY** : Neuropeptide Y
- **OMS** : Organisation Mondiale de la Santé
- **PRPP** : Phosphoribosyl-pyrophosphate
- **RCPG** : Récepteurs sérotoninergiques couplés aux protéines G
- **SERT.**: Le transporteur de la sérotonine
- **SHR-5®** : Un extrait standardisé de Rhodiola
- **SNC** : Le système nerveux central
- **TPH**: Tryptophane hydroxylase
- **VIH** : Le virus de l'immunodéficience humaine
- **VMAT-1** : TransporteurVésiculaire de Monoamine

## ***Résumé***

La dépression est un mal-être profond, un trouble de l'humeur, qui est souvent causée par un dérèglement biologique au niveau des neurotransmetteurs du cerveau. En effet, de nombreuses plantes sont connues pour leurs propriétés bénéfiques sur le traitement des troubles anxieux qui se comparent aux médicaments et possède beaucoup moins d'effets indésirables. Une partie de leurs effets en bloquant la destruction des neurotransmetteurs mais aussi en stimulant leur fabrication ou en bloquant certains récepteurs comme la Mélisse qui présente une action antidépressive et des effets anxiolytiques et antistress. Les principes actifs de Millepertuis agissent sur les neuromédiateurs par inhibition de la recapture neuronale, du catabolisme des monoamines et du blocage de certains récepteurs. De plus, Griffonia est riche en 5HTP précurseur direct de la sérotonine, Rhodiola peut modifier les niveaux de sérotonine et de dopamine par l'action inhibitrice de l'acétylcholine stérase et de la MAO, ainsi que *Mucuna pruriens* qui agit sur les neurones dopaminergiques. Les plantes choisies sous l'action de ses constituants actifs présentent de réels effets thérapeutiques pour les épisodes de dépression légère à modérée.

**Mots clés :** Dépression, Millepertuis, *Rhodiola rosea*, *Griffonia simplicifolia*, *Mucuna pruriens*

## **Abstract**

Depression is a deep malaise, a mood disorder, which is often caused by a biological imbalance in the neurotransmitters of the brain. Indeed, many plants are known for their beneficial properties in the treatment of anxiety disorders that are comparable to drugs and have far fewer side effects. Part of their effects by blocking the destruction of neurotransmitters and also by stimulating their production or by blocking certain receptors such as Lemon balm which has an antidepressant action and anxiolytic and anti-stress effects. The active ingredients of St. John's wort act on neuromediators by inhibiting neuronal reuptake, monoamine catabolism and blocking some receptors. In addition, Griffonia is rich in 5HTP, a direct precursor of serotonin, Rhodiola can modify serotonin and dopamine levels through the inhibitory action of acetylcholinesterase and MAO, as well as *Mucuna pruriens*, which acts on dopaminergic neurons. The plants chosen under the action of its active constituent's present real therapeutic effects for episodes of mild to moderate depression.

**Keywords:** Depression, Lemon balm, St. John's wort, *Rhodiola rosea*, *Griffonia simplicifolia*, *Mucuna pruriens*.

## الملخص

الاكتئاب هو شعور عميق بالضيق ، واضطراب في المزاج يحدث غالبًا بسبب اختلال التوازن البيولوجي في الناقلات العصبية للدماغ. في الواقع ، تُعرف العديد من النباتات بخصائصها المفيدة في علاج اضطرابات القلق التي يمكن مقارنة فعاليتها بالأدوية ولها آثار جانبية أقل بكثير منها. يكون تأثيرها عن طريق منع تدمير النواقل العصبية وأيضًا عن طريق تحفيز إنتاجها أو عن طريق حجب مستقبلات معينة مثل نبات بلسم الليمون الذي له تأثير مضاد للاكتئاب ومزيل للقلق و الإجهاد. تؤثر المكونات النشطة لنبته سانت جون Millepertuis على الناقلات العصبية عن طريق استعادة الخلايا العصبية ، هدم أحادي الأمين وحجب مستقبلات معينة. بالإضافة إلى ذلك ، فإن نبتة جريفونيا Griffonia غنية بـ5-HTP، التي تعتبر مادة ممهدة لانتهاج السيروتونين ، كما يمكن لنبته الروديولا Rhodiola تعديل مستويات السيروتونين والدوبامين من خلال العمل المثبط للأسيتيل كولينستراز و MAO. كذلك نبتة موكونا *Mucuna pruriens* الذي يؤثر على الخلايا العصبية الدوبامينية. فالمكونات النشطة للنباتات المختارة تقدم تأثيرات علاجية حقيقية لنوبات الاكتئاب الخفيف إلى المتوسط.

**الكلمات المفتاحية:** الاكتئاب ، بلسم الليمون

*Millepertuis, Rhodiola rosea, Griffonia simplicifolia, Mucuna pruriens.*

# **INTRODUCTION**

## **Introduction**

La dépression est désormais un véritable enjeu de santé publique, elle peut être considérée comme une maladie courante qui touche tous les âges. Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), il s'agit du troisième facteur de comorbidité sur le plan mondial. En effet 300 millions de personnes présentent des troubles dépressifs dans le monde, soit plus de 18 % d'augmentation entre 2005 et 2015 (OMS, 2017).

La dépression est un mal-être profond, un trouble de l'humeur, se traduisant par de nombreux symptômes parmi lesquels la tristesse pathologique, la perte de plaisir et les symptômes cognitifs avec un retentissement majeur sur la vie du patient et de son entourage et nécessite un traitement et un suivi (Gardier et Corruble, 2017).

Le traitement biologique par antidépresseur et la psychothérapie sont les deux piliers du soin des troubles dépressifs. Ces molécules aident généralement, après quelques semaines de traitement, à retrouver le sommeil, l'appétit, un regain d'énergie, du plaisir et des pensées positives. Cependant, ils ne constituent pas l'unique solution. En effet, il existe plusieurs traitements naturels tels que l'aromathérapie ou la phytothérapie qui peuvent se montrer efficaces sans induire d'effets secondaires, et qui peuvent être consommés aussi bien en prévention qu'en soin pour soulager les épisodes de dépression légère à modérée (Oullai et Chmek, 2018).

Nous verrons donc dans la première partie de ce travail, la dépression en se basant sur la physiopathologie impliquée dans la maladie concordante ainsi à sa complexité, les symptômes et les formes cliniques ainsi que les méthodes alternatives et complémentaires pour lutter contre la dépression en fonction de la sévérité de la maladie. De plus dans une deuxième partie sur la phytothérapie et les métabolites secondaires des plantes médicinales.

Le dernier chapitre traité sera axée sur la phytothérapie et le rôle de cinq plantes médicinales, qui constituent, via la synergie d'action de ses composants, une thérapeutique efficace avec un large panel d'activité. Elles sont connues par leur richesse en précurseurs de neurotransmetteurs. L'intérêt s'est alors porté sur la graine *Griffonia simplicifolia* renferme du 5-HTP, précurseur direct de la sérotonine, celle de *Mucuna pruriens* apporte de la L-Dopa, précurseur de la dopamine.

Plusieurs médicaments à base de Millepertuis ont reçu une autorisation de mise sur le marché dans le traitement de dépression. Aussi sur le Safran et une plante adaptogène *Rhodiola rosea*. Celle-ci est connue pour améliorer notre résistance au stress, nouveau mal de notre société, et qui peut engendrer la dépression. Nous étudierons donc ces plantes d'un point de vue botanique puis phytochimique. Nous effectuerons ensuite une étude sur le mode

d'action et l'efficacité de nos cinq plantes. On conclure par, nous développerons les conseils associés aux différentes formes commercialisées en officine.

# **CHAPITRE I**

# **LA DEPRESSION**

## 1. Généralités

Les maladies mentales ont été longtemps perçues comme des maladies de l'esprit. Depuis toujours les Hommes sont touchés par ces maladies, mais ce n'est qu'au XIX<sup>ème</sup> siècle que le terme « dépression » naît réellement. C'est un trouble de l'humeur qui influence sur la capacité perturbe son fonctionnements corporel, accompagné de la perte de plaisir des gens caractérisé par une tristesse, une faible estime de soi ou un sentiment de culpabilité, ou d'intérêt. Des troubles du sommeil ou de l'appétit, une sensation de fatigue et un manque de concentration peuvent également être retrouvés chez les patients, elle peut être de longue durée ou récurrente (Ogrodniczuk et *al.*, 1994). Dans les cas les plus graves, la dépression peut conduire au suicide.

De manière générale, la dépression lie à un fléchissement psychomoteur. La tristesse seule ne définit pas la dépression, elle est normale en cas de deuil ou de rupture par exemple, elle serait la conséquence d'un déficit fonctionnel des neurotransmetteurs noradrénaline et sérotonine (Goudemand, 2010).

Au cours d'épisodes dépressifs, la neurotransmission aminergique est diminuée, offrant ainsi aux thérapeutes une corrélation anatomo-clinique de la dépression. Cependant d'autres grands systèmes de neurotransmission sont impliqués de façon plus ou moins partielles dans la dépression, citons le système cholinergique, le système GABA-ergique, le système dopaminergique, les récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) (Konne, 2012).

La biologie de la dépression n'est pas simple et tous les mécanismes d'action des antidépresseurs ne sont pas encore élucidés.

Toute fois ces hypothèses ont permis de proposer différentes possibilités pour augmenter les taux de neurotransmetteurs, par une intervention pharmacologique comme :

- l'inhibition de la dégradation des neurotransmetteurs
- l'inhibition de la recapture des neurotransmetteurs (Denis, 2017).

## 2. Physiopathologie

### 2.1. Théorie biologique

#### 2.1.1. Hypothèses monoaminergiques :

Cette hypothèse stipule que la dépression résulterait de concentrations en monoamines intracérébrales anormalement basses ou altérées, à l'origine d'une transmission neuronale anormale et /ou insuffisante. Il existe deux principaux neurotransmetteurs monoaminergiques cérébraux :

- Les catécholamines qui comprennent la noradrénaline (NA) et la dopamine (DA)-l'indolamine avec la sérotonine (5HT) (Denis, 2017).
- La présence de sérotonine en tant que neurotransmetteur au niveau du cerveau ne représente que 1% de sa totalité dans le corps. Elle est synthétisée à partir du tryptophane (capable de traverser la barrière hématoencéphalique), apporté au cerveau via la circulation sanguine, où sous l'action de la tryptophane hydroxylase, il est hydroxylé en 5-hydroxytryptophane (5-HTP) qui subit ensuite une décarboxylation dans le cytoplasme des neurones pour obtenir la sérotonine, via les transporteurs VMAT-1 et -2, elle est stockée dans les vésicules du neurone ou elle est libérée dans la synapse par exocytose. Elle peut se fixer sur les récepteurs post-synaptiques impliqués dans la dépression 5-HT<sub>1A</sub>, 1B, 1D. Il y a alors transduction du signal.

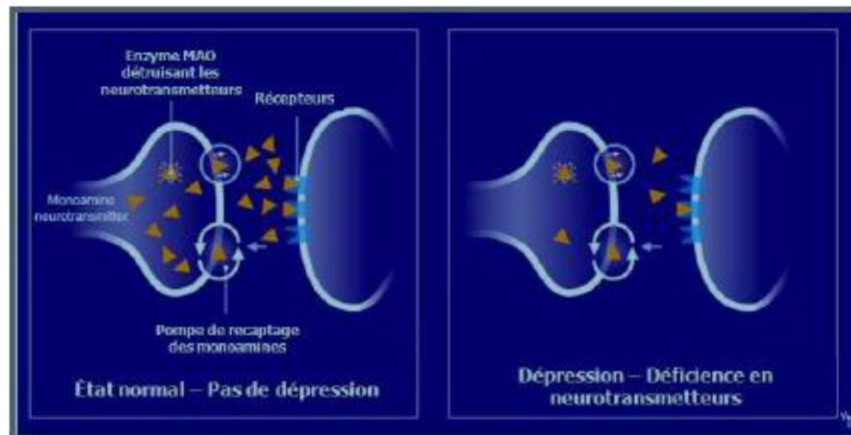
Des études ont mis en évidence une diminution de la concentration plasmatique de L-tryptophane chez les patients atteints de dépression par rapport à celle de sujets sains (Dell'Osso *et al.*, 2016).

Une déplétion aiguë en tryptophane par une méthode impliquant une restriction diététique de ce dernier, a montré une réapparition rapide des symptômes thymiques de la dépression chez des patients en phase de rémission qui avaient préalablement présentés un épisode dépressif majeur avec idées suicidaires ainsi que chez des patients étant encore sous traitement par ISRS (Young *et al.*, 1985).

Un déficit en NA, 5HT et DA entraîne une baisse du métabolite 5HT dans le liquide céphalo rachidien des sujets déprimés (Pennel, 2013). De plus, des anomalies des récepteurs à l'origine de la dépression. Enfin, un défaut du signal de transduction et de l'expression génique pourra provoquer une réponse anormale des systèmes de transcription conduit à une supposition sur un pseudo-déficit en monoamines.

La dopamine est l'hormone responsable de la régulation de l'humeur et de la motivation, et le système dopaminergique méso-cortico limbique joue un rôle important dans le système de plaisir, de motivation et de récompense, elle est nécessaire à la synthèse de la noradrénaline. En effet, une hypoactivité dopaminergique de ce système entraîne une anhédonie, c'est-à-dire une perte de capacité à trouver du plaisir, symptôme majeur dans le diagnostic de dépression. Un déficit fonctionnel en neurotransmetteurs monoaminergiques entraîne une altération de ces trois systèmes, ce qui a des conséquences importantes et qui contribue à l'apparition d'un grand nombre de symptômes de la dépression comme les troubles de l'humeur, l'anxiété,

fatigue, l'irritabilité, la perte de motivation, les troubles du sommeil.....etc (Figure 01) (Pennel, 2013).



**Figure 01:** Hypothèse monoaminergique de la dépression d'après Stahl (Ginette, 2015).

### 2.1.2. Hypothèse neuro-endocrinologique :

L'axe corticotrope suit l'organisation des grands systèmes neuroendocriniens.

La CRH (*Corticotropin Releasing Hormone*) stimule la sécrétion de la corticotropine ACTH (*Adenocortitropin Hormone*). L'ACTH passe au niveau sanguin et atteint les glandes surrénales, les corticosurrénales, provoquant la libération des hormones glucocorticoïdes, représentées par le cortisol. Ces hormones glucocorticoïdes se trouvent impliquées dans la modulation de certaines fonctions cérébrales supérieures incluant la cognition (attention, mémoire) et les émotions (humeur, anxiété).

Le cortisol et la « Cortico Releasing Hormon » (CRH) régulent l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) et participent à la réaction au stress. Dans la dépression on parle d'hyperactivité de l'axe HHS du fait d'un dysfonctionnement du rétrocontrôle négatif au niveau de l'hypothalamus et de l'hypophyse exercé par le cortisol. Le stress entrainerait une sécrétion importante de CRH qui provoquerait une hypersécrétion d'acétylcholine et de cortisol.

Des concentrations plasmatiques et urinaires en cortisol sont augmentées chez les patients souffrant de dépression (Konne, 2012).

Des études ont démontré qu'un traitement chronique des troubles du comportement alimentaire chez le rat entraîne une augmentation cérébrale des récepteurs glucocorticoïdes essentiellement dans les régions riches en NA et 5HT. Il existe donc un lien entre les amines

centrales et les glucocorticoïdes. De plus, une inhibition de la synthèse de cortisol a un effet antidépresseur.

## **2.2. Théorie génétique (l'hérédité) :**

La dépression semble être inscrite dans le patrimoine génétique puisque certaines études ont mis en évidence le caractère héréditaire de cette pathologie et la prédisposition génétique. Il a été constaté que la probabilité d'apparition d'un syndrome dépressif est augmentée, chez un individu dont les parents souffrent de dépression ou qui auraient présenté un cas. Aucun gène n'a été mis en évidence dans le génome humain.

Mais les études se concentrent sur le gène promoteur court ou long, codant pour le transporteur de la sérotonine (5-HTTLPR). Selon Capsi (2003), les patients porteurs de l'allèle court sont plus à risque de déclencher une dépression face aux événements de vie stressants que les porteurs de l'allèle long. On parle donc plus de « vulnérabilité » de l'individu (Gonda et al., 2016).

En effet, selon l'INSERM, les gènes impliqués dans le transport de la sérotonine sont mutés chez les patients dépressifs de même que le gène codant pour le facteur BDNF (*Brain-Derived Neurotrophic Factor*) impliqué dans la prolifération, différenciation et survie neuronale (Bun-Hee et al., 2010; Bondarenko et al., 2016).

## **2.3. Théorie environnementale (contexte social) :**

Les causes de la dépression sont donc d'origine plurifactorielle, des facteurs extérieurs à l'individu peuvent entrer en cause.

L'entourage jouerait un rôle aussi une étiologie social comme la maltraitance dans l'enfance, les chocs comme la perte des parlants, les problèmes financière, le chômage, la consommation des produits toxiques (alcool, la drogue ...), trouble de l'humeur dû à une affection médicale générale (ex : sclérose en plaque, AVC, hyperthyroïdie,...), joue un rôle dans le déclenchement de la dépression.

## **3. Les différents stades de sévérité**

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

La sévérité de l'épisode dépressif est classée en fonction des symptômes diagnostiqués durant les quinze derniers jours lors de l'évaluation clinique du patient. Deux méthodes permettant existent pour classer les différents types de dépression :

- **Le CIM-10:** la dixième classification internationale des maladies, présentant un aspect réglementaire du codage des pathologies
- **Le DSM-IV:** le manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, très utilisé pour effectuer des études scientifiques.

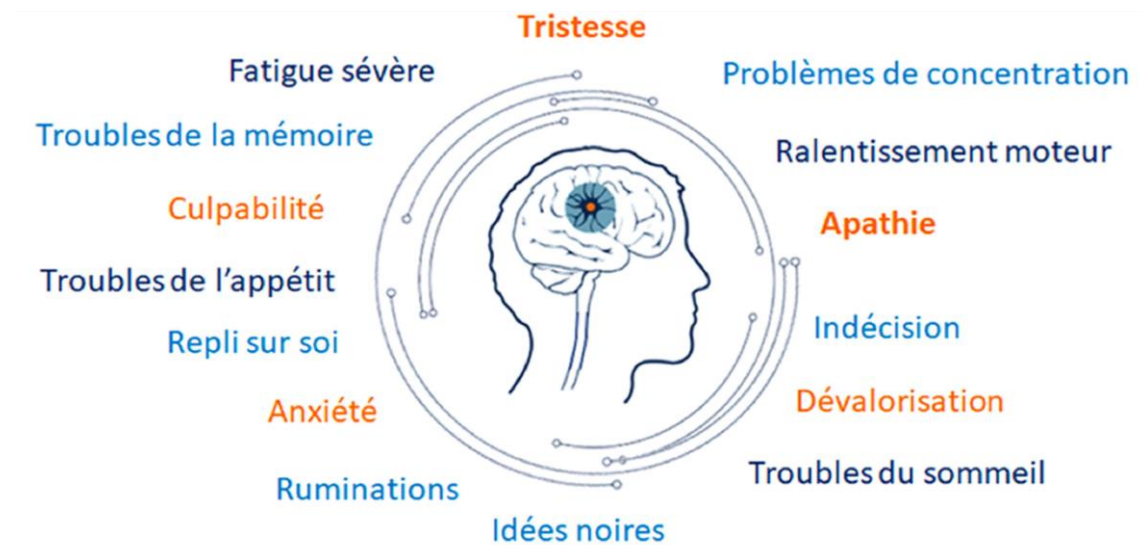
La classification internationale des maladies, 10ème version (CIM-10) et le manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, 4ème version révisée (DSM-IV) désignent l'épisode dépressif selon la sévérité des symptômes comme suite :

- **Dépression légère:** lorsque peu de symptômes supplémentaires par rapport au nombre nécessaire pour établir le diagnostic, ces symptômes affectant l'activité professionnelle et sociales, ou le relationnel avec autrui est altéré de façon mineure.
- **Dépression sévère sans caractéristique psychotique :** quand il y a des symptômes en plus de ceux nécessaires au diagnostic et lorsqu'ils nuisent très nettement aux activités professionnelles, sociales et relationnelles.
- **Dépression sévère avec caractéristique psychotique :** le patient présente des idées délirantes et/ou des hallucinations, plus ou moins en raccord avec ses troubles de l'humeur.
- **Dépression modérée :** Se place entre les extrêmes de la dépression légère et la dépression sévère. Les différentes activités professionnelles et sociales demandent un certain effort (Denis, 2017).

#### 4. Les formes cliniques symptomatiques

Le syndrome dépressif cliniquement c'est: tristesse de l'humeur, ralentissement psychomoteur, ralentissement moteur vital, rareté des mouvements amimie.

Les connaissances en neurosciences laissent penser que la dépression est une pathologie de **la motivation**, c'est-à-dire touchant les régions du cerveau responsables sur la décision et l'évaluation du bénéfice par rapport à l'effort à fournir (Figure 2).



**Figure 02 :** Symptômes de la dépression (Fossati et Schmidt, 2017).

#### 4.1. Dépression mélancolique :

La mélancolie est la forme la plus intense et la plus grave des états dépressifs, se caractérise par une anxiété débordante, une agitation accrue, une perte de l'estime de soi, un profond désespoir, une culpabilité intense et des pensées suicidaires. Dans cette forme de mélancolie, tous les signes de la maladie sont exacerbés, le patient éprouve une douleur morale intense qui entraîne une répercussion sur son visage, on parle d'oméga mélancolique. Un ralentissement psychomoteur majeur est présent et se manifeste par le visage figé, amimique, avec des gestes rares et peu amples. Le discours est lent, monotone et peu audible (Goudemand, 2010).

#### 4.2. Dépression anxieuse :

Le syndrome anxio-dépressif appelé trouble anxieux et dépressif mixte, une pathologie qui touche le cerveau, perturbe la prise de décision chez les personnes, provoque une sensation de la peur. Le risque suicidaire dans cette forme de dépression est élevée. Peut se déclencher à cause d'un événement comme une agression, la perte de travail, une séparation, de même un événement positif peut déclencher un trouble anxieux.

Ce type de pathologie est potentiellement grave et peut avoir un gros impact sur la qualité de la vie du malade (Goudemand, 2010).

**4.3. Dépression délirante :**

La personne délirante incapable d'ordonner les idées de manière logique, des sentiments de la personnalité (impression de ne plus être soi-même) parallèlement l'humeur changeante au cours de la journée. Possibilité d'apparition des hallucinations sous forme acoustico-verbales, rarement des hallucinations intrapsychiques avec automatisations mentales et un syndrome d'influence (Goudemand, 2010).

**4.4. Dépression stuporeuse :**

L'état de stupeur c'est une suspension où ralentissement du mouvement volontaire, c'est une urgence vitale dont l'hospitalisation est indispensable. Le malade refusant de s'alimenter et boire, ne répond pas aux questions, peut se présenter avec des larmes aux yeux, plusieurs diagnostics peuvent être associés comme un épisode dépressif majeur et tumeurs cérébrales (Centre psychiatrique Universitaire Ibn Alhassen, 2015).

**4.5. Dépression catatonique :**

La catatonie est une urgence diagnostique et thérapeutique et un déséquilibre de neurotransmetteurs impliquée dans les circuits qui contrôlent les mouvements moteurs volontaires. Les complications peuvent être très graves, en lien avec la dénutrition, l'alitement prolongé entraînant des thromboses veineuses profondes (Mauras et al., 2016).

**4.6. Dépression cognitive et dépression pseudo-démontielle**

La personne cognitive est vue de façon négative, souffre de dépression présente des difficultés dans les fonctions neuropsychologiques : mémoire à long terme, prise de décision, attention sélective et soutenue, ainsi les déficits cognitifs varient tant sur la nature que sur la sévérité chez les patients dépressifs comme l'apprentissage, l'attention et la concentration fluente verbale (Lavialle et al., 2007).

**4.7. Dépression atypique**

L'état dépressif atypique présente les éléments symptomatiques suivants : tristesse, inertie, et idées de suicides, des symptômes de dissociation, de dépersonnalisation, des idées délirantes floues et mal systématisées, une hypersomnie, prise de poids ou augmentation de l'appétit significative (West et Dally, 1959).

Les dépressions atypiques sont plutôt aggravées par l'imipramine et répondent favorablement aux médicaments dits thymo-régulateurs.

#### 4.8. Dépression saisonnière :

Appelé aussi troubles affectifs saisonnière. Des études montrant le lien entre la lumière et les différents troubles survenant en période hivernale donc la dépression saisonnière est la conséquence de modifications hormonales induites par la baisse de luminosité :

- Une baisse de la production de la sérotonine qui permet la régulation de l'humeur, du sommeil, des comportements alimentaires.
- Une hausse fabrication de la mélatonine, hormones du sommeil, l'horloge biologique dérégulée (Norman, 1984).

### 5. Les méthodes alternatives et complémentaires pour lutte contre la dépression

La dépression est un déséquilibre de tout l'organisme, sa prise en charge nécessite une approche personnalisée car chaque patient a un vécu différent.

L'efficacité des antidépresseurs est prouvée cliniquement et scientifiquement pour certain catégorie de dépression. Les antidépresseurs rééquilibrent le fonctionnement de certains circuits de neurones impliqués dans les symptômes de la dépression, après quelques semaines de traitement, les antidépresseurs aident généralement à trouver le sommeil, l'appétit plaisir et des pensées positives (Davies et *al.*, 2019).

Les antidépresseurs ont un impact au niveau du système périphérique cholinergique par effet inhibiteurs. Ceci se ressentira de façon clinique par une sécheresse buccale, des troubles de l'accommodation, rétention urinaire, constipation et une tachycardie. Une atteinte au niveau central se caractérisera par des tremblements des extrémités, trouble mnésiques, confusion voire convulsion surtout chez l'épileptique et l'alcoolique chronique. Ceci concerne les antidépresseurs tricycliques, les IMAO et les IRSNA principalement (Lemoine, 2021).

Des recherches épidémiologiques ont prévu que les patients atteints de troubles de l'humeur, avait des réserves plus faibles en oméga 3 avec des symptômes dépressifs plus sévères (Lavialle, 2007). Les sources les plus riches en oméga 3 proviennent des algues marines et du plancton, on le retrouve également dans la noix, l'huile de colza, de soja, de chanvre, les graines de lin qui contiennent le précurseur ALA qui devra ensuite être métabolisé pour donner l'oméga 3.

D'autre part la tyrosine est un précurseur de la dopamine la noradrénaline et l'adrénaline, peut-être synthétisé à partir de la phénylalanine ou apporté de l'alimentation. Elle a un rôle

dans l'adaptation au stress et limite l'apparition de symptômes déficiences en catécholamines tels que la difficulté de concentration, perception des contrastes visuels altéré donc un rôle majeur dans la régulation de l'humeur (Gelenberg et Wojcik, 1983).

Afin d'éliminer la dépression la médecine s'est appuyée sur l'acupuncture qui est utilisée dans le traitement des troubles de l'humeur en complémentarité des antidépresseurs. Bien qu'utilisée en Chine depuis plus de 5000 ans, elle n'est devenue courante en Occident que depuis une quarantaine d'années (Duboi, 2013). Elle consiste à insérer de fines aiguilles dans différentes partie du corps afin de corriger le déséquilibre énergétique de l'organisme, Certaines études indiquent que le traitement de la dépression est d'examiner l'efficacité et les effets indésirables de l'acupuncture dans le traitement de la dépression. Trente essais portant sur 2812 participants ont été inclus dans la revue et la méta-analyse, mais les preuves étaient insuffisantes pour établir l'efficacité de l'acupuncture sur la dépression (Smith et *al.*, 2010). Les médecins savent qu'il est difficile de soigner la dépression d'une femme enceinte du fait de la dangerosité des antidépresseurs pour le développement du fœtus, l'acupuncture c'est devenu la meilleure solution sur la base des études d'une équipe de chercheurs de Chicago sur les bienfaits des séances d'acupuncture chez les femmes souffrant de dépression au cours de leur grossesse (Cordonnier, 2013).

Là aussi été démontré dans une étude que l'électro-acupuncture pouvait régulariser les niveaux de GDNF (facteur neurotrophique dérivé des cellules gliales). La GDNF est une protéine neuroprotectrice qui protège les neurones. Cette protéine est plus basse chez les personnes atteintes de dépression. Les patients ont reçu 5 traitements par semaine durant 6 semaines pour un total de 30 traitements (Hamel, 2018).

D'autre part, il y a l'aromathérapie qui peut être utilisée pour soulager, réduire le stress et calmer la nervosité, de plus elle peut renforcer un traitement médicamenteux, mais ne le remplace. Les huiles essentielles utilisées sont: huile d'orange douce, ylang-ylang, huile essentielle de petit grain bigarade et l'huile essentielle de lavande (Dubois, 2022). En 2010, une étude dirigée par Siegfried Kasper, de l'université médicale de Vienne, a par exemple constaté l'aromathérapie chez des patients souffrant d'anxiété généralisée. Après avoir absorbé 80 milligrammes d'huile essentielle de lavande par jour (l'équivalent de deux gouttes, prises sous forme de gélule) pendant 10 semaines, l'anxiété des patients à diminuer significativement (Couic-Marinier et Laurent, 2022).

D'autre côté, l'huile essentielle d'encens (*Boswelliacarterii*) s'avère posséder des propriétés apaisantes et antidépressives, elle favoriserait effectivement la méditation et la réflexion intérieure, appliquer en massage le long de la colonne vertébrale (diluée dans une huile végétale) ou encore en prendre une goutte sur un comprimé neutre, trois fois par jour durant une à trois semaines maximum (Bartczak, 2014).

L'aubépine (*Crataegus oxyacantha*) est traditionnellement utilisée pour réduire la nervosité se traduisant par des palpitations cardiaques. Elle a en effet des propriétés bénéfiques sur les problèmes d'arythmie cardiaque (action lente parfois au bout de seulement 8 semaines mais durable) (Khamesra, 2007). Elle a aussi une action sédative légère et peut ainsi être utilisée pour diminuer les tensions, l'agitation, l'irritabilité chez des sujets anxieux, dont le sommeil est perturbé par des pensées, des « ruminations ».

La Ballote (*Ballota nigra*) contient un flavonoïde, le verbascoside, qui a des propriétés antioxydantes mais aussi sédatives et anxiolytiques (Daels-Rakotoarison et al., 2000). Elle agit en synergie avec le magnésium, et réduit la nervosité des enfants et des adultes, notamment en cas de troubles mineurs du sommeil.

La passiflore (*Passiflora incarnata*) est traditionnellement utilisée pour ses vertus sédatives et anxiolytiques lors de nervosité, agitation et troubles du sommeil. Elle contient des composés à forte affinité pour les récepteurs au GABA (Appel et al., 2011) un neurotransmetteur qui a pour fonction de diminuer l'activité nerveuse des neurones, ayant ainsi une action calmante. La passiflore favorise donc la relaxation et le repos nocturne. Elle est un bon soutien en périodes de tensions mentales et nerveuses.

Le bacopa (*Bacopa monnieri*) (Stough et al., 2001) est une plante légendaire de la médecine ayurvédique, utilisée depuis des millénaires en Inde pour stimuler la mémoire, la cognition et les capacités de raisonnement (Roodenrys et al., 2002). Elle renferme des molécules actives appelées bacosides, aux effets neurobiologiques. Les bacosides régulent les niveaux de différents neurotransmetteurs : ils augmentent le GABA dans différentes régions du cerveau, restaurent les niveaux de sérotonine et de dopamine, d'acétylcholine, glutamate. Le bacopa peut ainsi avoir une action contre certains troubles de l'humeur (anxiété, dépression, troubles de l'attention...) et améliore la mémoire et la concentration. Via un effet antioxydant et anti-inflammatoire, le bacopa est aussi un neuroprotecteur (Majumdr et al., 2013) reconnu pour réduire les symptômes du stress physique et psychique et améliorer les fonctions cognitives.

La curcumine est la principale substance active du curcuma (*Curcuma longa*), épice désormais largement connue pour ses propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires. Franchissant la barrière hémato-encéphalique, la curcumine agit sur les désordres neurologiques en général (Kulkarni et *al.*, 2010), la dépression cortisolique en particulier. Elle a une action anti-dépressive par la modulation de la libération de sérotonine et dopamine. Ainsi de nombreuses études montrent qu'une supplémentation en curcumine restaure toutes les altérations - comportementale, biochimique, mitochondriale, moléculaire et histologique - associées à la dépression.

**CHAPITRE II**  
**LA PHYTOTHERAPIE**

## 1. Généralités

La phytothérapie puise ses racines dans les origines les plus anciennes de l'art de guérir. Retracer les différentes étapes de l'histoire de la pharmacie permet d'apprécier la place des plantes médicinales dans la construction de la thérapeutique. Le mot "phytothérapie" se compose étymologiquement de deux racines grecques : *phuton* et *therapeia* qui signifient respectivement "plante" et "traitement" (Chabrier, 2010).

La Phytothérapie peut donc se définir comme étant une discipline allopathique destinée à prévenir et à traiter certains troubles fonctionnels et/ou certains états pathologiques au moyen de plantes, de parties de plantes ou de préparations à base de plantes, qu'elles soient consommées ou utilisées en voie externe (Limonier, 2018).

Aujourd'hui, malgré les énormes progrès réalisés par la médecine moderne, la phytothérapie offre de multiples avantages. Les traitements à base de plantes reviennent au premier plan, car l'efficacité des médicaments tels que les antibiotiques (considérés comme la solution quasi universelle aux infections graves) décroît. Les bactéries et les virus se sont peu à peu adaptés aux médicaments et leur résistent de plus en plus. Les effets secondaires induits par les médicaments inquiètent les utilisateurs, qui se tournent vers des soins moins agressifs pour l'organisme (Iserin, 2001).

De nos jours, la phytothérapie est basée sur les avancées scientifiques et les recherches des extraits actifs des plantes. Une fois identifiés ces derniers sont standardisés. Cette pratique conduit aux phytomédicaments et selon la réglementation en vigueur dans le pays, la circulation de ces derniers est soumise à l'autorisation de mise sur le marché. On parle alors de pharmacognosie ou de biologie pharmaceutique (Monnier, 2002).

## 2. Les plantes médicinales

Les plantes sont considérées comme une source importante habituelle de remèdes sous forme de préparations traditionnelles ou de principes actifs purs (Farnsworth et *al.*, 1986). Les plantes sont considérées comme médicinales lorsque l'un de leurs organes (principes actifs) à une activité pharmacologique et un emploi thérapeutique (Merradi et *al.*, 2021). Il s'agit d'une plante qui est utilisée pour prévenir, soigner ou soulager divers maux (Boumediou et Addoun, 2017).

Certaines plantes contenant toute une gamme de substances efficaces peuvent avoir des actions très différentes suivant plusieurs paramètres (composition de la plante, mode d'utilisation, mode de préparation, période de récolte, ...) (Paul, 2005).

Environ 35000 espèces de plantes sont employées à travers le monde à des fins médicinales, ce qui constitue le plus large éventail de biodiversité utilisé par les êtres humains (Elqaj et *al.*, 2007).

### 3. Les principaux éléments actifs

Les principes actifs ce sont des molécules contenus dans une drogue végétale, utilisé pour la fabrication des médicaments, présentant un intérêt thérapeutique curatif ou préventif pour l'homme ou l'animal, qui confèrent une activité thérapeutique aux plantes pour leurs donner le nom de « plantes médicinales » (Limonier, 2018).

Les plantes médicinales renferment de nombreux principes actifs où certains sont issus du métabolisme secondaire (Chaabi, 2008), sont souvent distribuées différemment parmi des groupes taxonomiques limités dans le règne végétal (Kone, 2018). Ces métabolites secondaires sont classés en trois grands groupes : les composés phénoliques, terpènes et alcaloïdes. Chacune de ces classes renferme une très grande diversité de composés qui possèdent une très large gamme d'activités en biologie humaine (Mansour, 2009).

#### 3.1. Les composés phénoliques :

Les composés phénoliques ou poly phénols sont des métabolites secondaires synthétisé par les végétaux pour se défendre contre les agressions environnementales, caractérisés par la présence d'un ou plusieurs cycles benzéniques portant une ou plusieurs fonctions hydroxyles. (Macheix et *al.*, 2005; Ghnimi, 2015)

Les acides phénoliques, comme l'acide rosmarinique, sont fortement antioxydants et anti-inflammatoires et peuvent avoir des propriétés antivirales (Iserin, 2001).

##### a. Les acides phénoliques :

Un acide-phénol (ou acide phénolique) est un composé organique possédant au moins une fonction carboxylique et un hydroxyle phénolique. Les acides phénoliques sont présentés dans tous les fruits et légumes, sont les principaux polyphénols retrouvés dans l'alimentation. Ils représentés par deux sous-classes, les acides hydroxybenzoïques et les acides hydroxycinnamiques (Sahli, 2017 ; Matou, 2019).

**b. Les flavonoïdes :**

Les flavonoïdes sont des composés poly phénoliques, on les retrouve dans tout le règne végétal et ont des rôles importants et variés en tant que métabolites secondaires. Chez les plantes, ils interviennent dans divers processus que la protection UV, la pigmentation et la résistance aux maladies. (Crozier et *al.*, 2006).

Les flavonoïdes possèdent aussi de nombreuses vertus médicinales comme antioxydants, et certains flavonoïdes ont des propriétés anti-inflammatoires et antivirales (Radjah, 2020).

**c. Les tanins :**

Les tanins végétaux sont des composés phénoliques solubles dans l'eau et ayant des poids moléculaires compris entre 500 et 3000, présents dans de nombreuses plantes ligneuses et herbacées, ceux-ci donnent un goût amer à la plante. Ils s'intègrent dans la défense des végétaux contre les herbivores, en particulier pour les plantes se développant dans les zones difficiles (Zimmer et Cordesse, 1996 ; Oullai et Chamek, 2018).

Des études ont montré que des nombreux tannins présentent des propriétés antioxydants, d'autres tannins présentent une activité antiseptique importante (Ghnimi, 2015).

Selon la nature des assemblages moléculaires, les tanins sont classés en 2 groupes :

- **Les tanins hydrolysables**, constitués par une molécule glucidique sur laquelle est estérifiée de l'acide gallique ou un de ces dérivés (acide éllagique, acide m-digallique) d'où le nom de pyrogalliques et d'éllagitanins qu'on leur donne quelque fois (Zimmer et Cordesse, 1996).
- **Les tanins condensés** sont formés biosynthétiquement par la condensation des flavanols pour former des réseaux de polymères (Kone, 2018).

**d. Les coumarines :**

Les coumarines sont des esters internes des acides composés (Oullai et Chamek, 2018). Ce sont des composés phénoliques à structures variables. Ils sont des vasodilatateurs puissants et contribuent à fluidifier le sang et soigner les affections de la peau (Iserin, 2001).

**e. Les lignines :**

Bien qu'il soit difficile de considérer les lignines comme un «métabolite secondaire» compte tenu de leur importance quantitative et biologique et de leur signification dans

l'évolution des plantes terrestres (Macheix et *al.*, 2005), les lignines est un polymère synthétisé à partir de composé phénoliques de type phénylpropane et se présentant sous des associations moléculaires bien définies (Jolivet et *al.*, 2001).

### **3.2. Les alcaloïdes :**

Les alcaloïdes sont des composés azotés, complexes, à caractère basique, généralement hétérocycliques, plus souvent végétale (ils sont rare dans le règne animal), présentant généralement une intense activité pharmacologique. Les alcaloïdes formes l'un des groupes de principes actifs les plus importants de la matière médicale (Kalla, 2012).

### **3.3. Les terpènes et stéroïdes :**

Les terpénoïdes appartiennent à la classe des hydrocarbures et possèdent une ou plusieurs unités isoprène à cinq atomes de carbone (Dugrand-Judek, 2015), sont l'une des classes les plus diverses de métabolites secondaires (Kone, 2018). Ils sont des arômes et des parfums, des antibiotiques, des hormones végétales et animales, des lipides membranaires, des attracteurs d'insectes, des anti alimentaires et des médiateurs des processus essentiels de transport d'électrons (Crozier et *al.*, 2008). Les stéroïdes sont dérivés des triterpénoïdes tétracycliques.

**CHAPITRE III :**  
**LES PLANTES**  
**ANTIDEPRESSIVES**

## **1. Généralités**

La dépression est souvent causée par un dérèglement biologique au niveau des neurotransmetteurs du cerveau. Le fait de prendre un antidépresseur naturel peut résoudre ce problème biologique, grâce à l'apport de substance active au bon fonctionnement au cerveau. Les antidépresseurs naturels sont puissants, efficaces et majoritairement très sécuritaires. Ils constituent une alternative sérieuse qui possède beaucoup moins d'effets indésirables que les antidépresseurs classiques (médicaments de synthèse ou médicaments chimiques) qui possèdent des effets néfastes pour la santé.

Les plantes antidépressives sont la meilleure solution naturelle car elles renferment des principes actifs bénéfiques dans le traitement des troubles passagers de l'humeur et des dépressions légères par leur effet stimulant du système nerveux. Pour certaines personnes, la Mélisse aura ce rôle. Pour d'autre, ce sera plutôt la Rhodiola. Pour d'autre encore, ce sera le Millepertuis ou Griffonia ou Mucuna.

## **2. Le Millepertuis**

### **2.1. Description et caractéristiques:**

Plante herbacée vivace, à base ligneuse, pouvant atteindre jusqu'à 60 cm (Roussel, 2005). Sa tige est raide, rameuse, présentant deux ailes latérales peu saillantes (Frantz, 2001). Elle porte de nombreuses feuilles vert-pale linéaires, lancéolées, opposées, longues de 2cm, toutes ponctuées transparentes, bordées de points noirs qui sont autant de glandes remplies d'huiles essentielles (Beloued, 2001).

Les fleurs jaunes possèdent 5 pétales bordés de poils noirs, de nombreuses étamines soudées en 3 faisceaux et 3 styles rouges (Allais, 2008). Son fruit est une capsule noire, à 3 loges, s'ouvrant par 3 valves (Figure 3) (Frantz, 2001).



**Figure 3 :** Aspect morphologique de Millepertuis (Aimar, 2018).

La partie active est constituée par la sommité fleurie séchée, entière ou fragmentée, elle est récoltée durant la floraison et contient au minimum 0,08% d'hypéricine totale.

Le Millepertuis présente différentes utilisations connues depuis longtemps: astringent, cicatrisant, antiseptique voire antihelminthique en huile essentielle mais plus récemment il a démontré son activité hypocholestérolémiant, antispasmodique éthrocho-dilatateur, analgésique, antibactérienne voire anticancéreuses, neuroprotectrice et antidépressive (Rammal et *al.*, 2009).

## 2.2. Dénomination :

Le Millepertuis est appelé *Johanniskraut* en allemand et Saint John's wort en anglais. Il a plusieurs noms vernaculaires : Millepertuis commun, *Millepertuis perforé*, *Millepertuis officinale*, herbe à mille trous, herbe de la Saint-Jean, herbe percée, herbe aux piqûres, chasse-diabole, trascalan perforé, trucheran jaune, ... (Garnier et *al.*, 1961 ; Busser, 2005).

## 2.3. Classification :

C'est une plante de la famille des Clusiaceae selon la classification classique (ou des Hyperaceae selon la classification phylogénétique). Cette famille comprend environ 400 espèces originaires du monde entier (Rammal et *al.*, 2009).

Classification selon APGIII (2009):

- **Embranchement** : *Spermaphytes*.
- **Sous embranchement** : *Angiospermes*

- **Classe:** *Eudicotylédones*
- **Sous classe:** *Rosidées* (Eudicotylédones supérieures dialypétales), *Fabidées*
- **Ordre:** *Malpighiales*
- **Famille:** *Hypericacées*
- **Genre:** *Hypericum*
- **Espèce:** *Hypericum perforatum L.*

#### 2.4. Répartition géographique :

Son habitat naturel est l'Europe, l'Afrique du Nord et le Proche-Orient mais au cours des 200 dernières années il a été introduit dans d'autres pays en particulier aux Etats-Unis (côté Ouest, Californie), au Canada et en Australie (Roussel, 2005).

#### 2.5. Étude phytochimique :

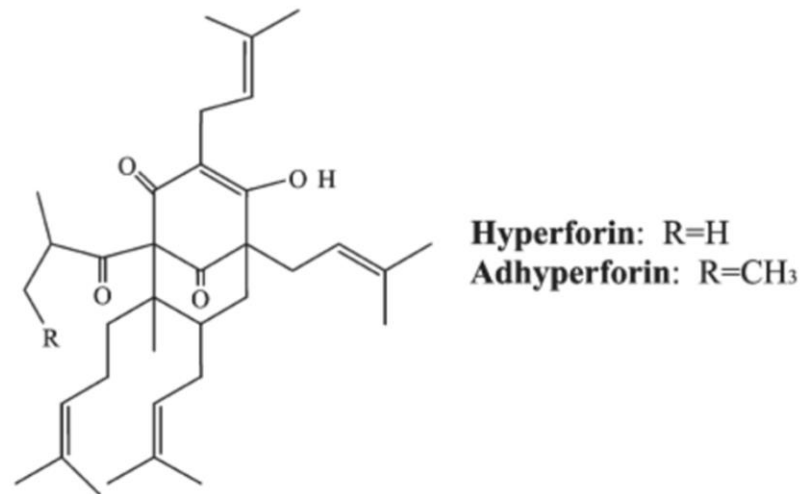
##### 2.5.1. Les principaux constituants :

Le Millepertuis est une plante médicinale et leurs tissus contiennent un mélange complexe de métabolites secondaires notamment des naphthodianthrones, des flavonoïdes, des phloroglucinols, jouent un rôle significatif dans le traitement de la dépression (Murch et Saxena, 2006; Rammal et *al.*, 2009).

##### a) Dérivés prénylés du phloroglucinol :

Les dérivés polyprénylé bicyclique du phloroglucinol (2 à 5% de la masse fraîche), se concentrent à maturité dans les fleurs et les fruits, représentent les principales constituants pharmacologiquement actifs de la plante, il s'agit de l'hyperforine (2 à 5%) et de l'adhyperforine (0.2 à 1.8%) (Figure 4) (Iteipmai, 1998 ; Greeson et *al.*, 2001 ; Morel, 2005 ; Bruneton, 2009 ; Benzie et Wachtel-Galor, 2011).

L'hyperforine est plus stable dans les plantes et l'extrait sec totale, mais instable à la lumière en raison de sa forme pure (Francois, 2010 ; Boulin, 2014).



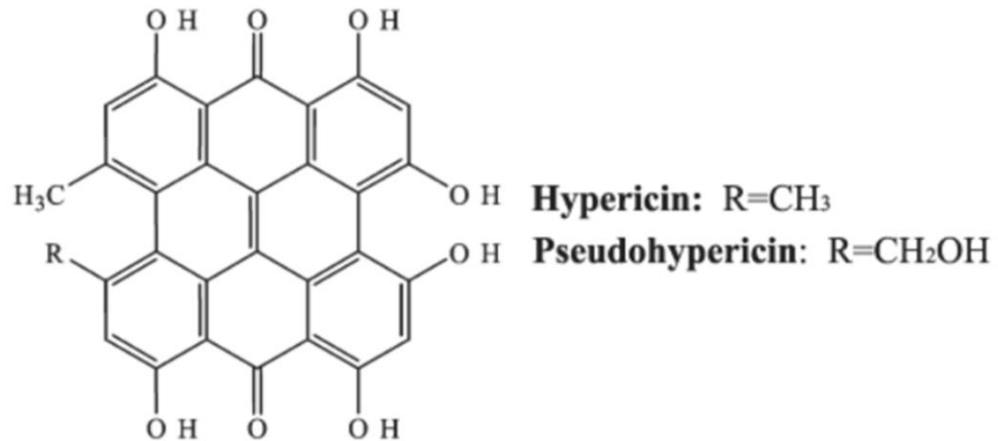
**Figure4:** Structure de l'hyperforine et de l'adhyperforine (Bilia et *al.*, 2002).

### b) Naphtodianthrones :

Les naphtodianthrones sont présentes dans les stigmates, les fruits, les feuilles, les tiges et les bourgeons. Elles sont responsables de la coloration rouge du suc dans les punctuations noirâtres des feuilles et des fleurs, à cause de leur coloration et leurs propriétés photochimique ces composés ont attiré l'attention des phytochimistes. Les principaux constituants des naphtodianthrones sont l'hypéricine (0.1%) et la pseudohypéricine (0.3% supérieurs 3 fois de l'hypéricine dans la masse fraîche) (Figure 5) (Iteipmai, 1998 ; Frantz, 2001; Bilia et *al.*, 2002 ; Morel, 2005 ; Bruneton, 2009 ; Benzie et Wachtel-Galor, 2011).

Des chercheurs, sur la composition du millepertuis ont révélés cette molécule dont la formule exacte a été découverte par Buckman en 1957 : C<sub>33</sub>H<sub>33</sub>O<sub>3</sub> (Frantz, 2001).

Dans la plante fraîche on trouve des précurseurs qui converti en hypéricine et pseudohypéricine (appelé proto-dérivés) sont la protohypéricine, l'isohypéricine et la protopseudohypéricine mais la transformation en pseudohypéricine par l'exposition de la lumière (photodynamie) (Boulin, 2014).



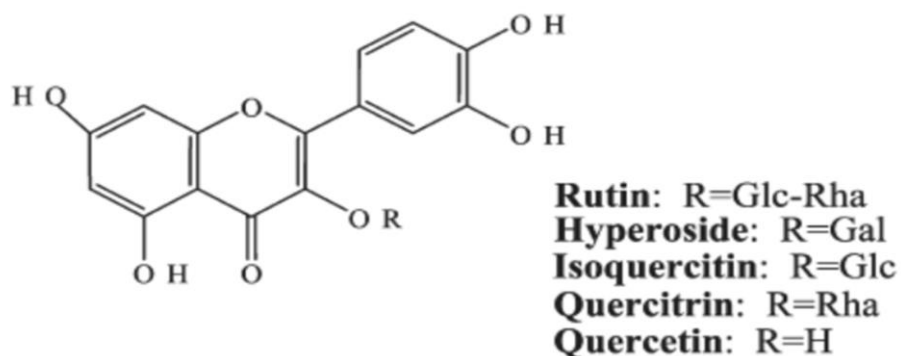
**Figure 5:** Structure de l'hypericine et de la pseudohypericine (Francois, 2010).

### c) Flavonoïdes :

Les flavonoïdes sont abondants (2 à 4% de la masse sèche), il s'agit de rutoside ou rutine, du quersitoside ou quercitine, du l'hypéroside, du quercitol, du l'astilboside, du l'ioquercitroside ou isoquercitine, sont bien concentré dans les fleurs et les feuilles (12% de la masse fraîche) dans les tiges (7%) (Figure 6) (Van Hellemont, 1986 ; Bilia et *al.*, 2002 ; Morel, 2005 ; Bruneton, 2009 ; Benzie et Wachtel-Galor, 2011).

La molécule qui nous intéresse est l'hypéroside car elle est plus présente dans la plante (Frantz, 2001 ; Boulin, 2014).

Elle libère par hydrolyse une molécule de quercitine et de d-galactose (Frantz, 2001).



**Figure 6:** Structure générale des flavonoïdes (Bilia et *al.*, 2002).

### 2.5.2. Extraction :

Les extraits de millepertuis sont généralement obtenus par extraction des sommités fleuries séchées avec des mélanges éthanol ou méthanol/eau, et sont standardisés en hypéricine par chromatographie en phase liquide (CPL) (Bilia et *al.*, 2002).

La mise au point de procédés permettant d'obtenir les deux naphthodianthrones pures (hypericine et pseudohypericine). Un critère de pureté des deux composés a d'abord été élaboré. Ensuite des protocoles d'extraction de la plante et de purification ont été mis au point jusqu'à l'obtention d'un extrait enrichi en hypericine et pseudohypericine. Les deux composés sont ensuite séparés par deux chromatographies successives sur silice et silice greffée et obtenus purs par précipitation. L'étude de leur comportement a montré que l'hypericine est stable en milieu hydraté alors que la pseudohypericine est transformée en isopseudohypericine, nouvelle naphthodianthrone (Nait-Si, 2002).

Autres composants, on trouve :

- Des xanthones: 1,3,6,7 tétrahydroxyxanthones,
- Une huile essentielle: 2 méthyl- buténol et divers terpènes.
- Le GABA
- Des composés minoritaires tels que des tanins catéchiques, des acides caféiques et chlorogéniques, des caroténoïdes, des procyanidines et divers éléments minéraux (Frantz, 2001).

### 2.6. L'effet de molécules actives sur les neurotransmetteurs :

Récemment, la plante millepertuis a suscité un grand intérêt de la part des chercheurs pour étudier ses effets dans le traitement de la dépression. Il est considéré comme un médicament de la phytothérapie et est « traditionnellement utilisé dans les manifestations dépressives légères et transitoires ». Le Millepertuis présente une action neuroprotectrice d'où la survenue d'une action en faveur du traitement de la dépression.

Cependant, son mécanisme d'action n'est pas encore entièrement compris, ce qui lui a fait soulever de nombreuses questions sans réponse sur son mécanisme d'action dans l'activité antidépressive, car il est caractérisé par des éléments biologiques actifs qui comprennent l'hyperforine, l'hypericine, la pseudohypericine, les flavonoïdes, les xanthones, et l'activité antidépressive de cette plante transmise par différents systèmes (sérotoninergique,

dopaminergique, noradrénergique), mais aussi par le moyen de l'acide  $\gamma$ -aminobutyrique GABA et le glutamate (Hammerness et *al.*, 2003 ; Boulin, 2014).

Selon Butterweck (2003), la Millepertuis a la capacité d'inhiber ou bloquer les monoamines oxydases (MAO) de type A et B par ces constituants principaux actifs, en particulier l'hypericine et l'hyperforine agissaient en bloquant les MAO-A. Mais cet effet est trop faible pour exercer cette activité, du fait de ses faibles concentrations efficaces. Les flavonoïdes ont également un effet inhibiteur sur une autre enzyme : Catéchol-O-Méthyl Transférase (Frantz, 2001; Butterweck, 2003).

Toujours dans les études, on constate que l'extrait brut de Millepertuis montre qu'il a une forte affinité avec les récepteurs GABAergiques et glutamatergiques et que l'hyperforine inhibe la recapture du  $^3\text{H-L-glutamate}$  et  $^3\text{H-GABA}$  selon un mécanisme non compétitif (Bruneton, 1999; Cupp Johns, 2000; Wonnemann et *al.*, 2000; Hammerness et *al.*, 2003). L'activité anxiolytique du Millepertuis était due à l'affinité du pseudo hypericine pour le récepteur au GABA (Uebelhack et *al.*, 1998).

Chez certains patients, une augmentation de la qualité du sommeil a été relevée et ceci en parallèle d'une augmentation de la sécrétion du taux plasmatique nocturne de mélatonine après 3 semaines de traitement. Ceci favorise un sommeil conséquent et appuie l'effet positif sur l'humeur.

Les chercheurs ont montrés que l'hyperforine et l'adhyperforine inhibent la recapture synaptosomales des neuromédiatrices (sérotonine, dopamine et noradrinaline) au niveau de synapses avec une affinité approximativement équivalente (Bruneton, 2002 ; Butterweck, 2003). L'hypericine avait une affinité pour les récepteurs 5 HTIA et dans une moindre mesure inhibait la recapture de la sérotonine (Cupp Johns, 2000).

Le Millepertuis interagit avec certaines iso-enzymes des cytochromes P450 (notamment l'isoenzyme CYP3A4) impliquée dans le métabolisme de certains médicaments. Son action inductrice procure une diminution des concentrations plasmatiques et de l'effet thérapeutique des immunosuppresseurs, contraceptifs oraux, anticoagulants oraux, inhibiteur des protéases et inhibiteur non nucléosidiques de la transcriptase inverse dans le traitement du VIH, la digoxine, théophylline.

La comparaison de doses de Millepertuis (*Hypericum perforatum*) avec celles d'un antidépresseur classique est caractéristique. Pour une quantité d'extrait qui ne contient que 8 à 10 mg de composés bioactifs (hypericine, hyperforine, xanthones, flavonoïdes,

proanthocyanidines), la réduction de la dépression (mesurée sur l'échelle de Hamilton: HAM-D) est identique à celle obtenue avec 50 mg d'Imipramine (antidépresseur tricyclique). Le même constat s'applique à un ISRS comme la Fluoxétine (PROZAC®) (Zanoli, 2004 ; Grosso, 2016). À la différence des antidépresseurs conventionnels, le Millepertuis a l'avantage de présenter peu d'effets indésirables.

Pour une efficacité maximale, le Millepertuis est à utiliser en cure pendant trois semaines puis avec une pause d'un mois et une reprise, recommande la spécialiste. La dosées recommandées est de 0,2 à 1mg d'hypéricine par jour (Amselem, 2022).

### 3. Rhodiola

#### 3.1. Description et caractéristiques:

*Rhodiola rosea* est une plante vivace, dioïque, haute de 20 à 40 cm, qui se développe en touffes. Ses feuilles est nombreuses, fines, lancéolées et bordées de dents aiguës tournées vers le ciel (Chartier, 2014). La tige de *R. rosea* est une tige érigée de 15 à 30 cm de haut et de 2 à 6 mm de diamètre. Elle est parfois teintée de pourpre (Polunin et Aymonin, 1974).

Le rhizome est épais et ramifié. Il s'élève au-dessus du sol et sent la rose en séchant. Il possède quelques fines racines (Bremness, 2002; Chartier, 2014). Le fruit est un follicule rougeâtre droit (Figure 7) (Polunin et Aymonin, 1974).



**Figure 7:** *Rhodiola rosea* (*Sedum rhodiola*) feuilles et rhizome (Espitalier, 2014; Aimar, 2018).

On utilise en thérapeutique la partie souterraine, qui forme un rhizome avec des racines (Figure 7). En fonction de l'âge, ce rhizome peut atteindre plusieurs kilos.

*Rhodiola rosea* est une plante adaptogène et psychostimulante qui trouvera naturellement sa place dans nos pharmacies. Elle est principalement utilisée dans le cadre de fatigue psychique et morale. C'est une plante excellente pour lutter contre le stress et l'anxiété. Bien évidemment, ses bénéfices sont utilisés dans le cadre du traitement de la dépression légère à modérée.

### 3.2. Dénomination :

*Rhodiola rosea* a été décrite par Linné, et a gardé ce nom comme dénomination commune. En France, son nom vernaculaire est « Orpin rose » (son rhizome, une fois coupé, dégage une agréable odeur de rose) ou encore « Rhodiole ». En anglais, elle sera appelée « Golden roots » (Espitalier, 2014).

### 3.3. Classification :

*Rhodiola rosea* est une plante vivace à fleurs de la famille des *Crassulaceae*, qui comprend plus de 200 espèces, dont environ 20, dont *Rhodiola rosea*, *Rhodiola alternata*, *Rhodiola brevipetiolata*, *Rhodiola crenulata*, *Rhodiola kirilowi*....., sont utilisés en médecine traditionnelle (Chiang et al., 2015).

Classification classique selon LINNE : (Metcalf et Chalk, 1950)

- **Règne:** *Plantae*
- **Embranchement:** *Phanérogames*
- **Sous-embranchement:** *Spermatophytes*
- **Classe:** *Dicotylédones*
- **Sous-classe:** *Dialypétales*
- **Série:** *Caliciflores*
- **Ordre:** *Rosales*
- **Famille:** *Crassulaceae*
- **Genre:** *Rhodiola*
- **Espèce :** *Rhodiola rosea*

### 3.4. Répartition géographique :

La plante pousse naturellement dans les régions arctiques d'Europe, d'Asie (principalement de Sibérie) et dans les régions côtières orientales de l'Amérique du Nord (Chiang et al., 2015).

### 3.5. Étude phytochimique

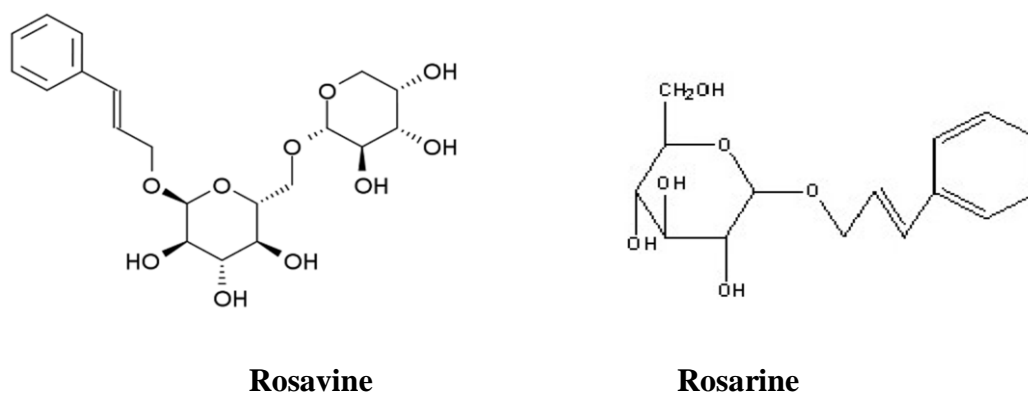
#### 3.5.1. Les principaux constituants :

Les propriétés adaptogènes de *Rhodiola rosea* sont principalement attribuées au p-tyrosol, ausalidoside et à la rosavine. C'est le rhizome qui renferme les principaux constituants dont :

- des phénylpropanoïdes : rosavine, rosine et rosarine
- des dérivés du phényléthanol : salidoside et le tyrosol
- des flavonoïdes : rodioline, rodronine, rodiosine
- des monoterpènes : rosiridol et la rosaridine
- des triterpènes et des acides phénols

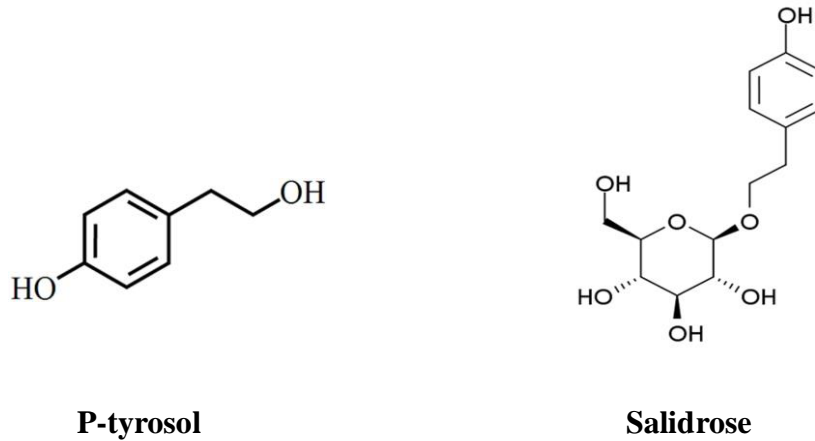
Les principes actifs, d'un groupe de phénylpropanoïdes spécifiques (rosavine, rosine, rosarine) qui serait responsable de l'activité et qui ne se retrouverait pas dans les autres rhodioles, ainsi que des phényl-octanoïdes : salidoside, p-tyrosol, qui sont les principaux composants des plantes *Rhodiola* (Chiang et al., 2015).

Les rosavines sont des glucosides de l'alcool cinnamique, son nom chimique est le cinnamyl-(6-O- $\alpha$ -L-arabinopyranosyl)-O- $\beta$ -D-glucopyranoside, produit par la biosynthèse de l'acide aminé phénylalanine comme point de départ, elle est catalysée par PAL (Phénylalanine ammonia-lyase) en acide cinnamique, puis on obtient la rosine, quel est le point de ramification de cette voie de biosynthèse, conduisant à l'émergence de deux autres molécules : la rosarine et la rosavine. Ces trois composés sont regroupés sous le nom « rosavines », parce que la rosavine est à peu près majoritaire. Des études ont montrés que l'effet combiné de ces composés est plus fort que leur effet isolé. Cette synergie a des propriétés neurostimulantes, immunostimulantes et anti oxydantes.... (Figure 8) (Astier, 2010 ; Mougín, 2011).



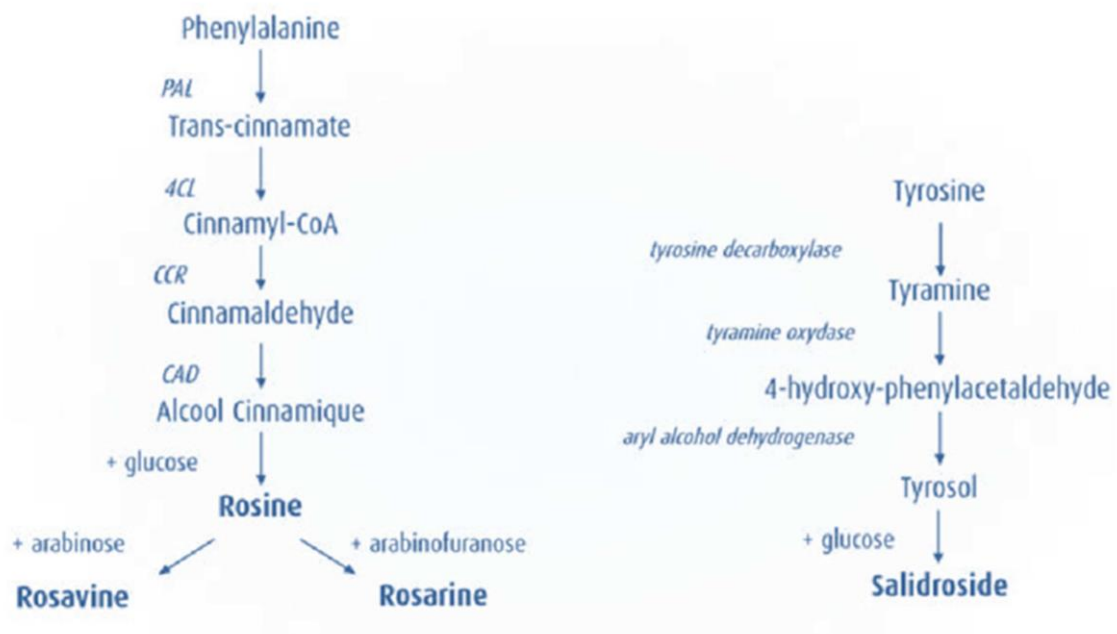
**Figure 8:** les structures chimiques des rosavines et rosarine (Mougín, 2011).

Le salidroside est le principal composant bioactif à Rhodiola, c'est le 8-O-β-D-glucoside du tyrosol. Il est bien connu que la glycosylation du tyrosol est l'étape finale de la biosynthèse du salidroside à partir de la décarboxylation de tyrosine en tyramine par l'enzyme tyrosine décarboxylase, puis le tyramine est oxydé pour produire 4hydroxy-pnénylacetaldehyde, puis l'obtention du tyrosol (Figure 9) (Zhang et al., 2011).



**Figure 9:** Structure chimique de tyrosol et salidroside (Espitalier, 2014).

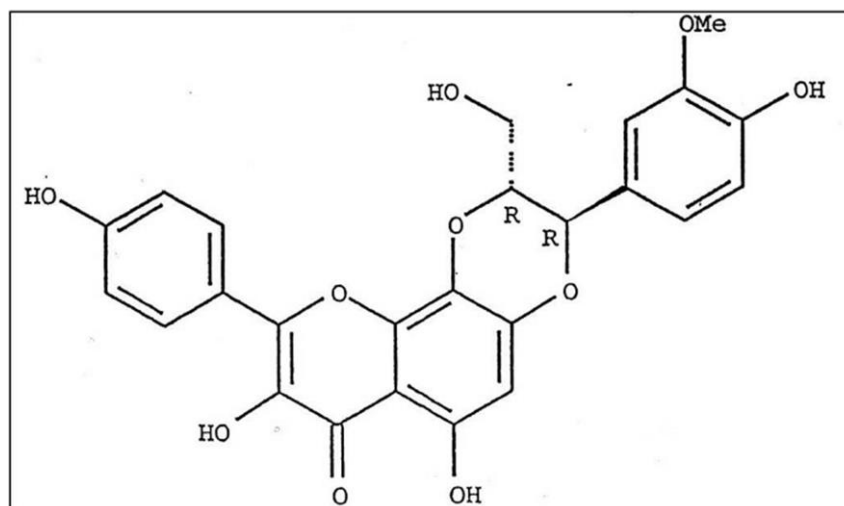
Les recherches ont également montré que les rosavines entrent en synergie avec le p-tyrosol et le salidroside dont il est issu. Le p-tyrosol est antioxydant, adaptogène et antidépresseurs, se trouve dans les racines de Rhodiola en quantité importante (Mougin, 2011).



**Figure 10:** La biosynthèse des rosavines et du salidroside (Astier, 2010).

### -Un flavonoïde : la rhodioline

Les flavonoïdes issus de *R. rosea* incluent des flavonols tel que la rhodioline, la rhodionine et la rhodiosine ainsi que, la rhodioline qui est une flavoligane, son nom chimique est 7H-pyranol(2,3-f)-1,4-benzodioxine-7-one,2,3-dihydroxy-6,8-dihydroxy-3-(4-hydroxy-3-methoxyphényl)-2-(hydroxyméthyl)-9-(4-hydroxyphényl) (Figure 11) (Zapesochaya et al., 1983 ; Jeong et al., 2009).



**Figure 11** : Structure de la rhodioline (Chapmann et Hall, 2008).

#### 2.5.2. Extraction :

Pour chaque individu, des lamelles de rhizome de 5 mm ont été séchées après lavage à 45 °C pendant 48 heures, puis conservées au sec, à température ambiante. De ces lamelles séchées, des échantillons de 10 g ont été prélevés et analysés par HPLC par Pharma plant GmbH. L'extraction a été faite dans du méthanol à 60% par ultrasons. L'analyse HPLC a été faite sur une colonne C18-RP avec un solvant acide pour mesurer les teneurs en salidroside, tyrosol, rosavine, rosavines totales et acide cinnamique (Malnoe et al., 2009).

#### 3.6. L'effet de molécules actives sur les neurotransmetteurs :

Les bénéfices de la Rhodiola concernant l'anxiété ou la dépression, le stress, l'insomnie, les effets anxiolytiques ont pour la première fois été rapportés dans une étude clinique. (Bystritsky et al., 2008). Des études ont démontré que l'activité de *Rhodiola rosea* dépendait de la teneur en molécules actives (rosavines, salidroside, p-tyrosol) dans la préparation administrée. Cela dépend donc de leur provenance, du terrain, du climat, de quelle manière on a extrait les

composants (Kurkin et *al.*, 2003 ; Perfumi et Mattioli, 2007 ; Wiegant et *al.*, 2009; Schriener et *al.*, 2009).

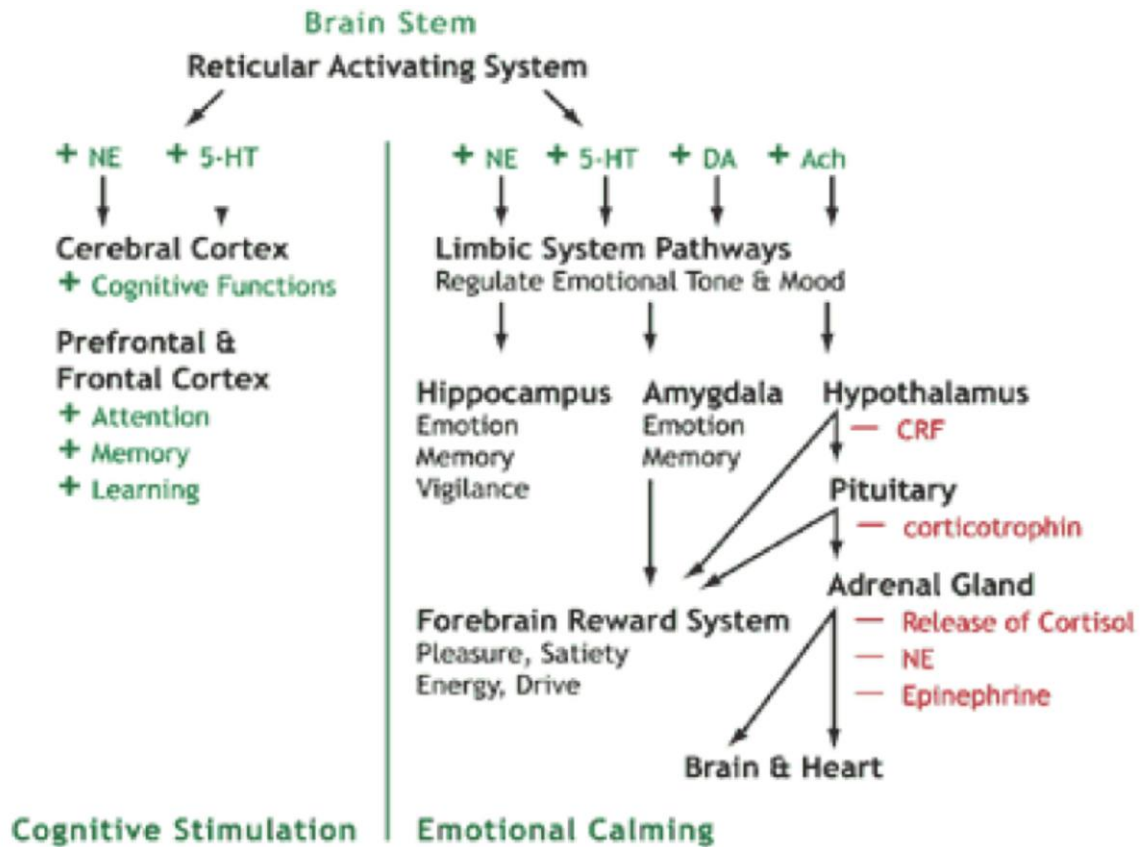
Les dernières études ont montré que l'effet antidépresseurs de *Rhodiola* peut être associée au mécanisme suivant: modulation de l'homéostasie de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, modulation des voies de signalisation des récepteurs couplés aux protéines G et stimulation de la libération du neuropeptide Y(NPY), modulation des médiateurs de la réponse au stress, grâce à l'action de l'extrait de *Rhodiola* et ses constituants sur les cultures cellulaire des nématodes, des rongeurs humaines (Bystrom et *al.*, 2016).

Il semble que les effets de la rhodiole soient dus à une modification des niveaux de sérotonine et de dopamine par action inhibitrice de l'activité de l'acétylcholinesterase et de la monoamine oxydase (Van Diermen et *al.*, 2008). Les effets spécifiques concernant la dépression ont montré que les dosages en *Rhodiola* de 340 à 680 mg/j chez des hommes et femmes âgés de 18 à 70 ans, ont augmenté l'estimation au score HDRS. Il est très intéressant de noter qu'à ces dosages, aucun ou peu d'effets secondaires ont été rapportés (Ross, 2014).

La Rhodiole évite non seulement la dégradation de la dopamine et de la noradrénaline, mais surtout de la sérotonine. Selon une étude soviétique, elle augmenterait le taux de sérotonine de 30 % et diminuerait de 60% l'activité de la COMT qui dégrade la dopamine et la sérotonine (Astier, 2010). Elle stimule donc plutôt la préservation de la sérotonine que sa biosynthèse. De plus, elle empêcherait le cortisol de monter lors d'un stress, ce qui a pour but de limiter la consommation de tryptophane et de sérotonine au niveau périphérique (consommation d'énergie) et de potentialiser leur utilisation au niveau cérébral (Laboratoire Pileje, 2014).

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

C'est donc par la stimulation des systèmes noradrénergiques, sérotoninergiques, dopaminergiques que la Rhodiole augmenterait notre résistance physique et émotionnelle au stress (Figure 12) (Konstantinos et Heun, 2020).



**Figure 12 :** Mécanismes d'action possibles de la Rhodiola (Brown et al., 2002).

Un essai clinique a montré que des doses de 170 mg ou de 340 mg d'extrait de Rhodiola (SHR-5®), prises 2 fois par jour pendant 6 semaines, réduisent les symptômes chez des patients souffrant de dépression légère à modérée.

D'autre part, les résultats d'une étude américaine ont montré que la rhodiola (340 mg par jour d'extrait, pendant 10 semaines) permettrait de réduire les symptômes du trouble d'anxiété généralisée.

Enfin, la prise de Rhodiola, une heure avant un repas, réduit voire abolit le comportement d'hyperphagie chez des rats femelles stressées (Cuaz, 2016).

## 4. Griffonia

### 4.1. Description et caractéristiques :

Elle se présente sous la forme d'un grand arbuste souvent grimpant pouvant atteindre 3 mètres de hauteur. Ses feuilles sont simples, plus ou moins ovales, arrondies ou largement cordées à la base et ses fleurs ont des pétales rougeâtre.

Les fruits sont des gousses ovoïdes, gonflées, d'environ 5×3 cm, Elle contient une à quatre graines orbiculaires glabres (Pousset, 2004; Espitalier, 2014).

#### 4.2. Dénominations :

Communément appelée Griffonia est utilisé comme nom commercial en anglais, français et allemand, deux noms botaniques (anciennement *Bandeiraea simplicifolia* et *Schotia simplicifolia*). En Afrique, selon les pays elle est désignée sous les noms de Boogra, Borokotoa, Eggo, Kadia, atooto, gbogbotri, kajya, kanya, kwakuo-aboto (Quentin, 2019 ; Cunningham et *al.*, 2021).

#### 4.3. Classification :

Cette plante appartient à la sous-famille des *Caesalpinioideae*. Ce genre Griffonia est composé de quatre espèces : *Griffonia tessmanii*, *Griffonia physocarpa*, *Griffonia speciosa* Et *Griffonia simplicifolia* l'espèce la plus connue. Les africains ne se sont intéressés à la consommation de cette plante en médecine traditionnelle qu'à partir des années 70, notamment pour ses fortes teneurs en 5-HTP (5-hydroxytryptophane, précurseur de la sérotonine) dans les trois dernières espèces. Les feuilles auraient des vertus antiémétiques, aphrodisiaques, antitussives et purgatives autant en décoction que par voie externe sous forme de pâte, soignant les plaies syphilitiques, les brûlures, les inflammations oculaires (Figure 13) (Julg-Henry, 2019).



**Figure 13:** Gousse et graines de *Griffonia simplicifolia* L (Aimar, 2018).

La classification selon APG :

- **Embranchement** : *Spermaphytes*
- **Sous-embranchement** : *Angiospermes*

- **Classes :** *Eudicotylédones*
- **Sous-classe :** *Superrosidées, Rosidées et Eurosidiées I*
- **Ordre :** *Fabales*
- **Famille :** *Fabacées*
- **Sous-famille :** *Cercidoïdées*
- **Genre :** *Griffonia*
- **Espèce :** *Griffonia simplicifolia*

#### 4.4. Répartition géographique :

*Griffonia simplicifolia* est une plante d'origine africaine, qui se trouve notamment au Ghana, au Libéria, au Togo et en Côte d'Ivoire (Espitalier, 2014).

#### 4.5. Etude phytochimique

##### 4.5.1. Les principaux constituants :

Les études phytochimiques de *Griffonia simplicifolia* concernent essentiellement la graine, car cette partie est exceptionnellement riches en constituant principale le 5-HTP (5-hydroxytryptophane), généralement utilisé dans le traitement des effets de la carence en sérotonine. Elle est dérivée par l'hydroxylation de l'acide essentiel « tryptophane » l'un de des précurseurs de la sérotonine et la carence en tryptophane peut favoriser les troubles de l'humeur (Lefebvre et Zubiria, 2018 ; Özdemir, 2021).

Le point de départ de cette voie de synthèse est le tryptophane. Ensuite par addition de PRPP (phosphoribosyl-pyrophosphate) et par cyclisation, on obtient l'indol-glycérophosphate. Ce dernier est transformé en tryptophane par le tryptophane synthase en 2 étapes : l'indol est obtenu par la sous-unité  $\alpha$  de cette enzyme, puis l'obtention de tryptophane par une catalysation de la condensation de sérine par la sous-unité  $\beta$  (figure 14).

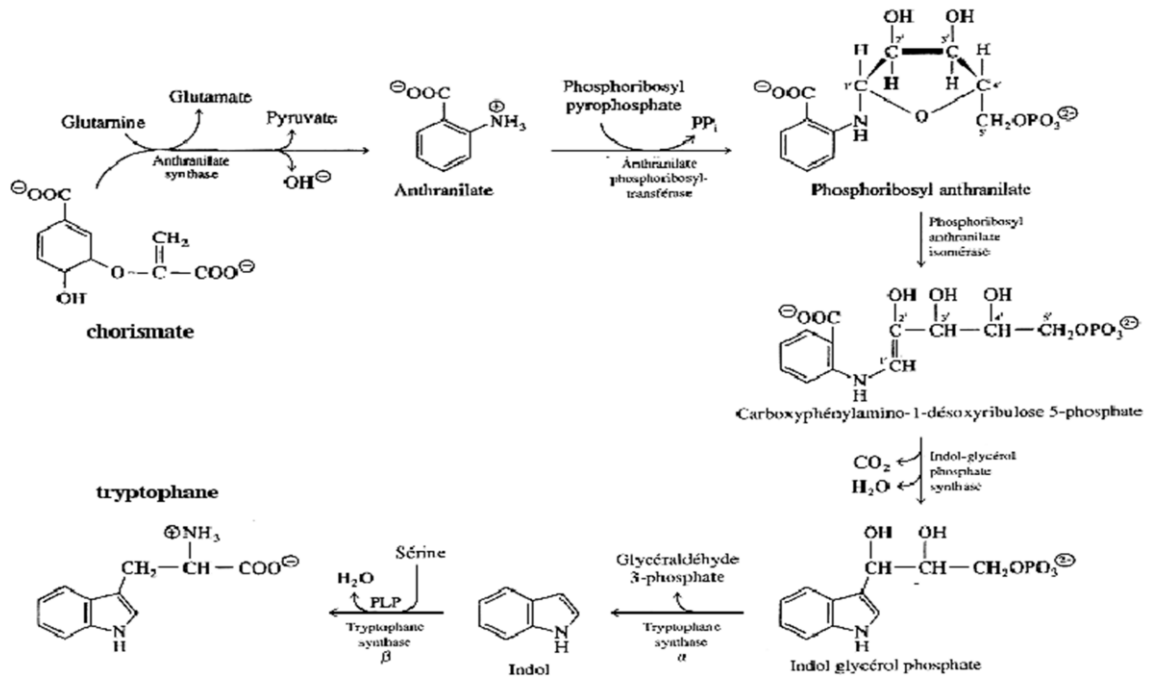


Figure 14: La biosynthèse tryptophane à partir du chorismate (Espitalier, 2014).

Le 5-HTP est un métabolite intermédiaire de l'acide aminé L-tryptophane (LT), elle est produite à partir du tryptophane par le tryptophane hydroxylase (TPH) et sa décarboxylation donne la sérotonine (5-hydroxytryptamine, 5-HT) par une enzyme, la Aromatic L-amino-acid-decarboxylase (AADC).

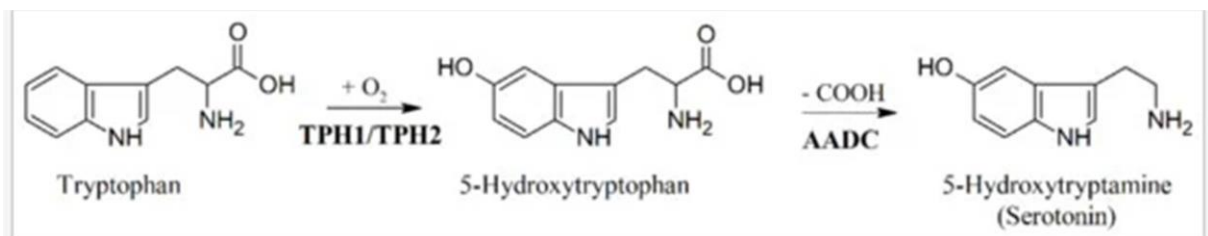


Figure 15: La biosynthèse de 5HTP et de la sérotonine (Maffei, 2021).

Les graines et les feuilles de Griffonia contiennent aussi des composés phénoliques dont des alcaloïdes (3-carboxy-6-hydroxy-β-carboline, hyrtioerectine B, 5-hydroxyindole-3, 5-hydroxy-3-(2-hydroxyethyl) indole, trigonelline, 5-hydroxytryptamine, 5-hydroxytryptophane-carbaldehyde, 5-hydroxy-tryptophane-carbaldehyde) et des lectines (rhodamine) des flavonoïdes, des tannins ainsi que des saponines ayant des effets anti-oxydants et anti-inflammatoire (Nyarko et al., 2019).

#### 4.5.2. Extraction :

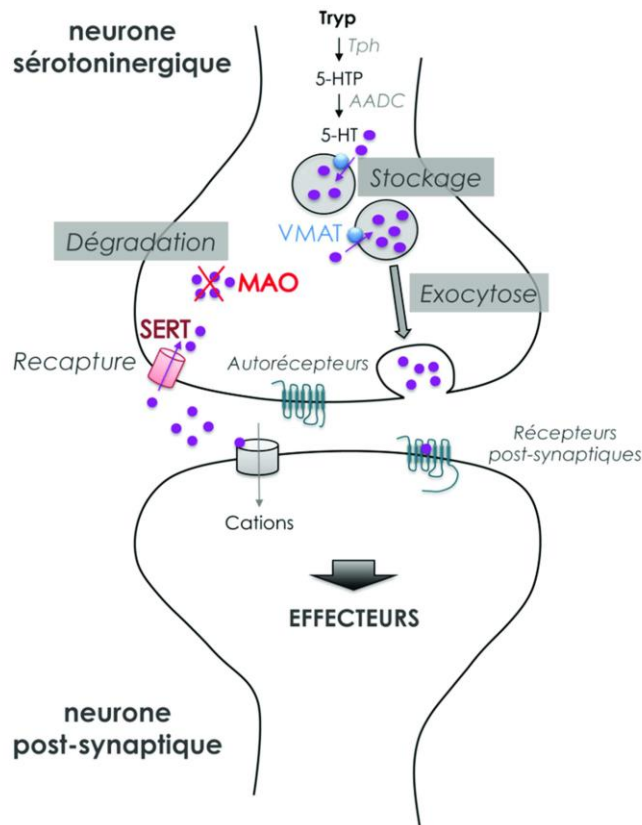
Une méthode HPLC a été développée pour le dosage direct de 5-HTP dans les graines de *Griffonia simplicifolia* qui surmonte les problèmes associés aux techniques précédentes. En optimisant les procédures d'extraction par solvant et les conditions HPLC, des niveaux de 5-HTP pourraient être estimés après une extraction de graines en une seule étape. Les conditions chromatographiques, le système de solvant et la technique d'extraction développés rendent cette méthode relativement simple, rapide et efficace. En utilisant les méthodes décrites, les niveaux les plus élevés jamais atteints de 5-HTP (à savoir, 20,83 % sur une base de poids frais) ont été déterminés dans les graines de *Griffonia simplicifolia* (Lemaire et Adosraku, 2002).

#### 4.6. L'effet de 5HTP sur les neurotransmetteurs :

Au sein de l'organisme, le 5HTP converti en sérotonine à cause de la vitamine B6, c'est le précurseur direct de la sérotonine un des principaux neurotransmetteurs qui jouent un rôle de régulateurs par la sortie de message chimique permettant la transmission des informations d'un neurone à un autre pour la bonne humeur.

Le 5HT est synthétisé dans les cellules entérochromaffines de l'intestin et au niveau des noyaux du raphé sont un ensemble de structure sous-corticale du cerveau, à partir de tryptophane, l'action physiologique de la sérotonine est portée par des récepteurs sérotoninergiques (5HT<sub>1</sub>.....5HT<sub>7</sub>) couplés aux protéines G (RCPG). Le système sérotoninergique est équilibré par des autorécepteurs sérotoninergiques, par MAO-A une enzyme de dégradation enzymatique de la sérotonine et par un transporteur SERT.

Dans le système nerveux centrale le SERT est une cible clé pour divers antidépresseurs. Si la synthèse chimique d'un tel composé peut être compromise, l'inhibition de SERT associée au blocage de certains récepteurs 5-HT, mais pas de tous, pourrait raccourcir le délai d'action et/ou améliorer l'efficacité des antidépresseurs sur la symptomatologie globale de la dépression (Figure 16) (Bohlen und et Dermietzel, 2006 ; David et Gardier, 2016).



**Figure 16:** Une synapse sérotoninergique (Foly-Adjon, 2019).

Depuis les années 1970, plusieurs études ont cherché à montrer l'efficacité du 5-HTP dans le traitement de la dépression (Birdsall, 1998).

Une première étude a été menée sur cent sept patients avec des doses journalières de 50 à 300 mg de 5-HTP. On a pu observer une amélioration des symptômes dépressifs chez 69 % des patients, avec des effets obtenus chez la plupart des patients en moins de deux semaines (Sano, 1972).

Une autre équipe de chercheurs a administré une dose quotidienne de 150 à 300mg de 5-HTP. Pour cinquante-neuf patients afin d'évaluer l'efficacité de 5-HTP. Le traitement a montré une amélioration chez quarante patients de 68%. Chez 80% de ces 40 patients, l'efficacité a commencé à apparaître après 2 semaines de traitement (Nakajima *et al.*, 1978).

## 5. *Mucuna pruriens* :

### 5.1. Description et caractéristiques :

C'est une plante volable de 15m de haut à tige pubescente, de hauteur 5 à 6 m. Les feuilles sont alternes, trifoliées, avec des folioles de 20 à 40 cm, ovales, arrondies à la base et

mucronées au sommet. Ses fleurs sont disposées en grappes violettes et ses gousses sont recouvertes de multiples poils jaunâtres urticants qui contiennent 3 à 5 graines (Pousset, 2004; Espitalier, 2014).

La *Mucuna* est largement utilisée comme anticarcinogène, antiviral, antimicrobien, anti-inflammatoire, antihypertenseur, anti-parkinson, agent antioxydant, aussi contre troubles nerveux (Pathania et al., 2020).

### 5.2. Dénominations :

Sa dénomination commune est *Mucuna pruriens*, mais elle a été nommée *Dolichos pruriens* Linné. Il a également été décrit sous le nom de *Stilozobium pruriens* ou encore *Negretia pruriens*. Les noms vernaculaires du *Mucuna* sont:

- en français: haricot velouté, fève violette, pois mascate et dolique de Floride
- en Anglais: velvet bean, cowitch, cowhage, itching bean
- en Indienne: kapikacchu, atmagupta en Sanskrit (Aklamavo et Mensah, 1997 ; Gachet, 2017).

### 5.3. Classification :

Tout comme *Griffonia simplicifolia*, *Mucuna pruriens* appartient également à la famille des Fabacées et la sous-famille des Faboideae (Espitalier, 2014), qui présentent une fleur cyclique caractéristique des Fabacées. Elle est diplostémone (le nombre des étamines est le double de celui des sépales) et hypogyne : les étamines sont placées sous l'ovaire. Le fruit est une gousse (figure 17).



**Figure 17 :** *Mucuna pruriens*, gousses et graines (Shrestha, 2014 ; Shobha, 2007 ; Aimar, 2018).

Classification (Gachet, 2017) :

- **Règne:** *Plantae*
- **Division:** *Angiospermes*
- **Classe:** *Dicotylédones*
- **Ordre:** *Fabales*
- **Famille:** *Fabaceae*
- **Sous –Famille:** *Faboideae*
- **Genre:** *Mucuna*
- **Espèce:** *Pruriens*
- **Variétés:** *Mucuna pruriens* var *pruriens*  
*Mucuna pruriens* var *utilis*  
*Mucuna pruriens* var *deeringiana*

#### 5.4. Répartition géographique :

Le *Mucuna* est une plante héliophile et thermophile. Elle nécessite donc des conditions chaudes et humides et d'importants besoins en lumière à cause de ces propriétés cette plante est largement ré pondue dans le monde, mais dans les régions tropicales, notamment en Asie (principalement en Inde et Sud de la Chine), en Afrique, aux Antilles, en Amérique tropicale, dans les îles du pacifique et aux Etats-Unis (Aklamavo et Mensah, 1997 ; Pathania et *al.*, 2020).

#### 5.5. Etude phytochimique :

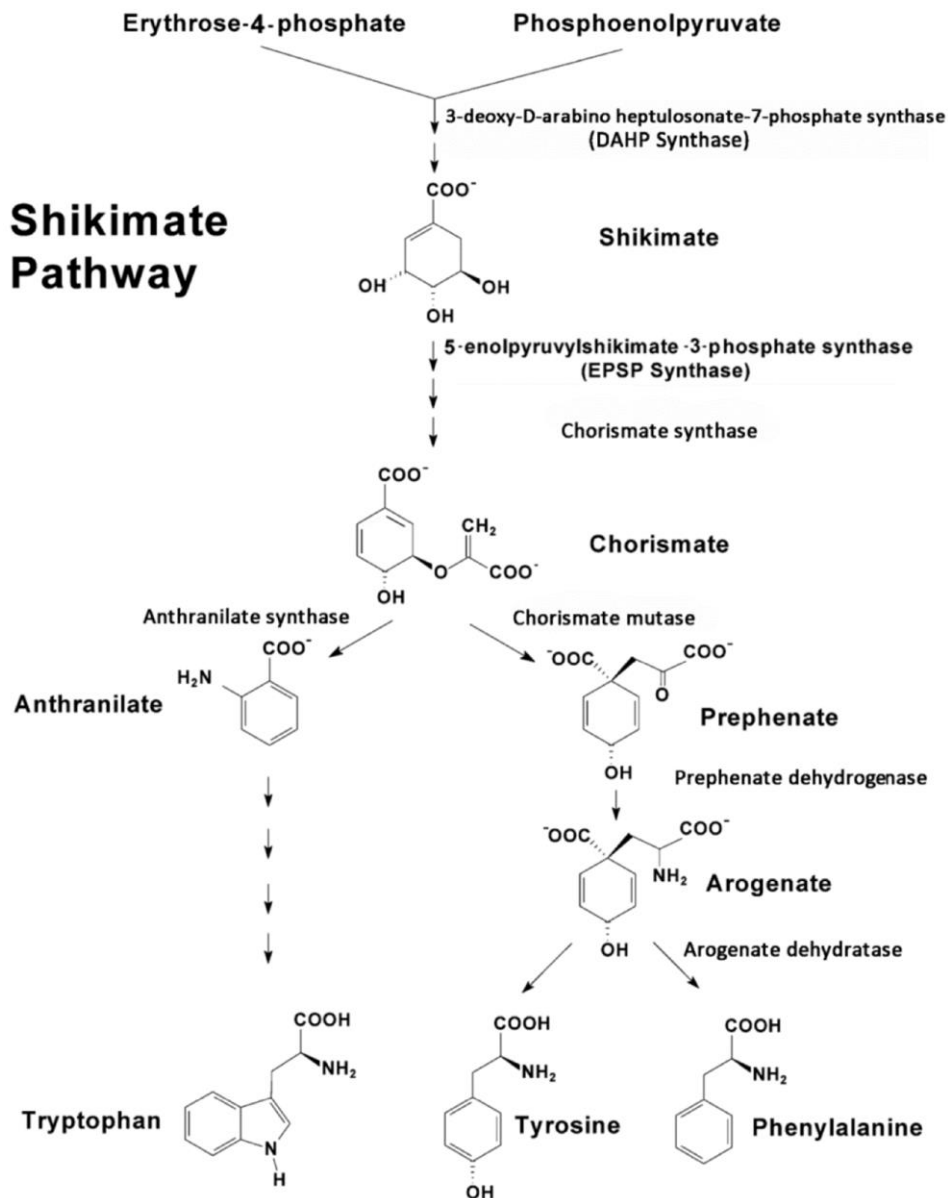
##### 5.5.1. Les principaux constituants :

Les graines de *Mucuna* sont connus comme une source naturelle de l'acide aminé aromatique 3,4-dihydroxy-L-phénylalanine (L-DOPA) qui converti en dopamine à partir de la l-tyrosine. La dopamine a de nombreuses propriétés médicinales, parmi de ces propriétés la régulation des fonctions du cerveau (neurotransmetteur) (Pulikkalpura et *al.*, 2015 ; Pathania et *al.*, 2020).

Le point de départ de la synthèse de L-dopa est le même que la synthèse de 5HTP, elle débute par shikimate ou chorismate, ce dernier est le principal dans la synthèse des trois acides aminés essentiels (figure 17).

Le chorismate est transformée en prephenate par l'enzyme chorismatemutase. Ensuite, le prephenate subit une déshydratation décarboxylative sous l'action de

l'arogenate déshydratase pour convertir en arogenate, qui est considéré comme le point de ramification de la biosynthèse de tyrosine et de phénylalanine (Figure 18).



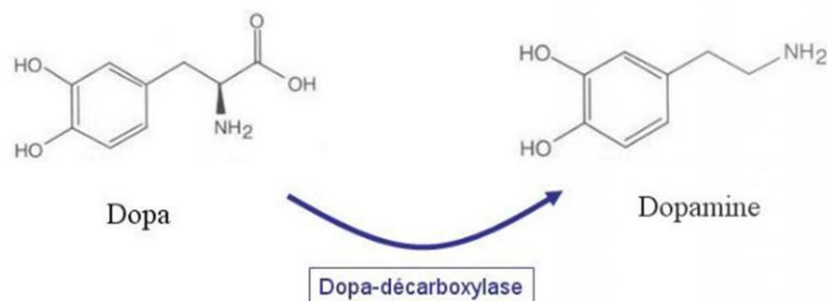
**Figure 18:** Les voies de la biosynthèse de la tyrosine et de la phénylalanine (Hanik et *al.*, 2020).

La biosynthèse de L-DOPA à partir de L-Tyrosine par une hydroxylation sous l'action de tyrosine hydroxylase (Figure 19).



**Figure 19:** La biosynthèse de la L-DOPA (Gateff, 2009).

L-DOPA est très rapidement métabolisée en dopamine par une décarboxylation sous l'action de DDC (la DOPA décarboxylase), à l'inverse de tyrosine-hydroxylase (Figure 20) (Gateff, 2009 ; Manon, 2010).



**Figure 20:** la biosynthèse de la L-dopa en dopamine (Gateff, 2009).

### 5.5.2. Extraction :

*Mucuna pruriens* est également une source de L-dopa, l'étalon-or utiliser pour traiter le parkinisme.

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

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

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

Avec cette méthode, le rendement est de 0.98% seulement (Espitalier, 2014).

**b- Avec chromatographie (HPTLC) et (HPLC) :**

Les études de quantification dans les graines et les formulations de *M. pruriens* pour la L-dopa sont appliqués par la chromatographie soit (HPTLC, HPLC),

Les profils HPTLC de *M. Pruriens* graines sur l'extraction répétée (24h) dans 1: 1 Acide-acides forélicoxique suivi de l'agent abrique: acide acétique: eau (4: 1: 1, v / v) a montré une dégradation cohérente de L-dopa (RF 0,34 ± 0,02) dans un deuxième pic (RF 0,41 ± 0,02). En moyenne 52,11% de dégradation de L-dopa ont été trouvés dans les graines de variétés *M. pruriens*. Mais si on utilise la séparation chromatographiques par HPLC (chromatographie liquide à haute performance) on est obligé de passer par le mode d'élution isocratique sur colonne Waters Xterra (C18. 4,6\*250 mm,50um).

On obtient une phase mobile : mélange de méthanol (2% solvant A) et 0,1% d'acide formique (98% solvant B).

- Le débit de solvant était de 1,2 ml/min.
- Le volume d'injection était de 20 µl et
- La température de la colonne était ambiante.
- La longueur d'onde a été fixée à 280 nm pour la détermination de la L-DOPA dans différents extraits de *M. pruriens* (Dhanania et al., 2015 ; Pulikkalpora et al., 2015).



**Figure 21:** Extraction de la L-dopa à l'aide d'une solution aqueuses (Benfica et al., 2020).

Toutes les parties de la plante *Mucuna* possèdent des composés phytochimiques utiles de haute valeur médicinale d'importance humaine et vétérinaire,

- Les gousses, les graines, les feuilles et les racines comprennent des indole-3-alkylamines-N, N-diméthyltryptamine,
- Les feuilles contiennent du 6-méthoxyharman et la sérotonine n'est présente que dans les gousses.
- Ses graines contiennent aussi une vaste gamme de constituants phytochimiques comme des alcaloïdes (prurieninine, prurienidine), des glycosides, des saponines, des sucres réducteurs et des tanins, (Sridhar et Bhat, 2007 ; Pathania et *al.*, 2020)

### 5.6. L'effet de L-dopa sur les neurotransmetteurs :

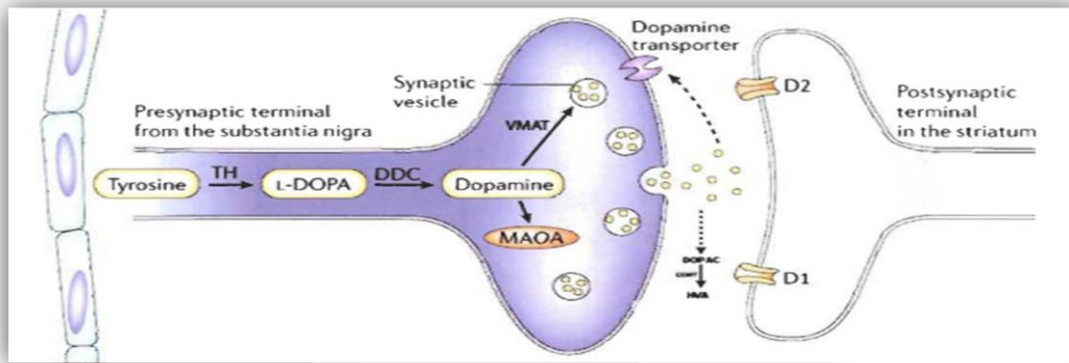
Le début de trajet de la Levodopa commence par voie digestive puis sanguine passe dans le tissu cérébral et par sa transformation en dopamine. La dopamine est un neuromédiateur aux multiples effets représente la catécholamine prédominant dans le cerveau, donc le noyau dopaminergiques occupent une place restante étant tous localisé dans le mésencéphale. La dopamine variée dans leur effet physiologique et les organes dus à son action sur plusieurs types de récepteurs. Elle s'exerce sur les perceptions sensorielles dans la rétine et les bulles effectivement la régularisation de la libération de la prolactine dans l'hypophyse, le contrôle de la température corporelle.

La distribution des systèmes dopaminergiques indique que la dopamine implique dans la régularisation de la tension artérielle, la cognition, l'apprentissage et les comportements liée à la peur, tous ses exemples représentent l'influence de la dopamine sur le fonctionnement de cerveau. Trois voies dopaminergiques cérébrales principales se distinguent :

- La voie nigro-striée : cette voie impliquée dans le contrôle des mouvements.
- La voie méso-corticale: participée à la formation de la mémoire courte terme, la capacité de résoudre les problèmes, la planification.
- La voie méso- limbique : joue un rôle dans la consolidation de la mémoire.

La voie de la biosynthèse de la dopamine est indiquée dans les neurones dopaminergiques. Le stockage de la dopamine dans les vésicules par un intermédiaire du transporteur vésiculaire de monoamine VMAT dans la terminaison nerveuse. Après la libération dans l'espace extracellulaire, les neurones dopaminergiques apposés à proximité des épines dendritiques

dans les structures cérébrales (ne forme pas de vraie synapse). La dopamine agit sur les récepteurs de type D1 et D2 couplé aux protéines G. La localisation subcellulaire de ces récepteurs détermine les effets produits par l'activation de ces récepteurs (Figure 22) (Callier *et al.*, 2003 ; Charvin, 2005; Bohlen und et Dermietzel, 2006; Gateff, 2009).



**Figure 22:** Une synapse dopaminergique (Youdim *et al.*, 2006).

"Le dosage recommandé est de 300 à 1200 mg de *Mucuna pruriens* standardisé à 15% de L-dopa ou encore un apport de 200 à 400 mg de L-dopa / jour. A prendre par dose progressive en cure de 1 à 3 mois ", précise la spécialiste.

Le *Mucuna pruriens* améliore la coordination motrice, il se montre ainsi bénéfique aux malades de Parkinson (Pagés, 2020).

## 6. Mélisse « *Melissa officinalis* »

### 6.1. Description et caractéristiques :

Melissa est une plante vivace de cinquante à soixante-dix centimètres de longueur, à port de menthe, à feuilles grandes, ovales, pétiolées est facilement reconnaissable à son odeur citronnée. Il s'agit d'une plante herbacée robuste qui évolue en touffe, Elle est constituée de tiges souterraines, rameuses, à rhizome court mais portant de nombreux bourgeons adventifs servant à perpétuer et multiplier la plante (Ronat, 2001 ; Bellenot, 2014 ; Feknous *et al.*, 2017). Les fleurs sont blanches et présentent une corolle longue de 12 mm. Le calice est en forme de cloche (Aimar, 2018). Le fruit est un tétrakène contenant de petites graines brunes, foncées et luisantes (Figure 23) (Adimi, 2018).



**Figure 23:** *Melissa officinalis* L (Aimar, 2018).

## 6.2. Dénomination :

Elle a plusieurs noms vernaculaires :

- En français telles que : citronnelle, thé de France, piment des abeilles et pincirade (Wichtl et Anton, 2003).
- En anglais, elle porte le nom de lemonbalm, sweetlemon ou cure-all.
- En allemand, c'est Melissenblätter, Zitronenkraut ou Zitronenmelisse entre autres (Perrot et Paris, 1971).

## 6.3. Classification :

Melissa est une plante médicinale de genre de la famille des lamiacées, il se compose d'une seule espèce *Melissa officinalis* (Feknous, 2018).

La classification phylogénétique de cette plante est : (APG, 2009)

- **Règne** : *Plantae*.
- **Sous-règne** : *Tracheobionta*.
- **Division** : *Spermatophyta*
- **Embranchement** : *Spermaphytes*
- **Sous-embranchement** : *Angiospermes*

- **Classe** : Eudicotylédones
- **Sous-classe** : Astéridées
- **Ordre** : Lamiales
- **Famille** : Lamiacées
- **Genre** : *Melissa*
- **Genre et Espèce** : *Melissa officinalis*

On note trois espèces : *officinalis*, *inodora* et *altissima*. L'espèce *officinalis* est la plus utilisée en thérapeutique (Carnat et al., 1998).

#### 6.4. Répartition géographique :

La mélisse (*Melissa officinalis* L) pousse de façon spontanée dans les haies, les buissons et les bois en Europe centrale et méridionale, en Asie occidentale et en Afrique septentrionale. Cette plante est d'origine méditerranéenne, rencontrée en Algérie, elle pousse dans les lieux chauds. Elle est aussi largement cultivée dans les régions de la Kabylie néanmoins, elle est spontanée dans les montagnes du Tell. On l'observe dans les ravins humides des montagnes de Babors, du Djurdjura et de l'Atlas Blidéen (Bellenot, 2014 ; Feknous et al., 2017).

#### 6.5. Étude phytochimique :

##### 6.5.1. Les principaux constituants :

Les principaux constituants des feuilles de Mélisse sont :

L'huile essentielle (HE) contenant des aldéhydes monoterpéniques à odeur citronnée (géralial, néral et citronellal), des dérivés hydroxycoumariniques comme l'esculétine, des dérivés de l'acide hydroxycinnamique (4 à 7 %) aussi appelés «tanins des lamiacées», dont le principal est l'acide rosmarinique (AR), des acides triterpéniques (acides ursolique et oléanolique) et des flavonoïdes (hétérosides de lutéoline, d'apigénine, de quercétine, de kaempférol).

Par comparaison aux autres lamiacées, *Mélisse officinale* constitue une source naturelle majeure d'AR par sa teneur élevée (4–7 % des feuilles sèches) (Wichtl et Anton, 2003).

##### 6.5.2. Extraction :

La composition chimique de l'huile essentielle de *Melissa officinalis* est déterminée par deux méthodes principales qui sont :

**a- Par entraînement à la vapeur d'eau :** (Feknous et *al.*, 2014)

L'extraction de l'HE de mélisse a été faite par entraînement à la vapeur d'eau suivie d'une détermination du rendement. Il s'agit d'une distillation continue en circuit fermé pendant un temps suffisant pour entraîner la totalité de l'huile essentielle contenue dans la plante. Les vapeurs en traversant la plante font éclater les cellules et entraînent avec elles l'huile. Après condensation et liquéfaction, l'huile surmonte l'eau dans l'ampoule de décantation. Pour la récupération de l'HE de la phase aqueuse de l'hydrolat nous avons procédé à la séparation liquide-liquide avec un solvant organique, éther diéthylique, sélectionné pour son affinité vis-à-vis des HE. Après la décantation, la phase organique est récupérée et débarrassée de toutes traces d'eau par du sulfate de magnésium anhydre. L'utilisation d'un évaporateur rotatif permet d'éliminer l'éther et d'obtenir ainsi l'HE.

**b- Analyse chromatographie gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (CG/SM) :**  
(Feknous et *al.*, 2017)

L'analyse chromatographique de l'huile essentielle a été effectuée par un appareil de type Hewlett-Packard (6890N) couplé à un spectromètre de masse (HP 5973N) d'Agilent Technologies. La fragmentation est effectuée en mode électron-impact (E.I.) à 70eV. La colonne utilisée est une colonne capillaire HP-5MS (30 m x 0,25 mm). La température de la colonne est programmée de 70 à 250°C à raison de 4°C.min<sup>-1</sup>. Le gaz vecteur est l'hélium dont le débit est fixé à 1 ml.min<sup>-1</sup>. L'appareil est relié à un système informatique gérant une bibliothèque de spectre de masse et piloté par un logiciel « Turbomass » qui permettra l'identification des constituants aromatiques de l'huile essentielle.

**6.6. Effet de molécules actives sur les neurotransmetteurs :**

Depuis l'antiquité, Mélisse est utilisée pour leur propriétés sédatives, elle est rafraichissante pour les conditions nerveuses d'excitation et légèrement calmante pour les nerfs.

L'action de *Melissa officinalis* sur le système nerveux central (SNC) s'explique par l'interaction de leurs extraits ou de leurs composés avec les récepteurs GABAergiques, sérotoninergique, glutamatergique et avec l'acétylcolinestérase.

Les études montrent une grande diversité moléculaire et une prépondérance de molécules : (acide citral et valérinique) à la famille des terpenoïdes, qui est parfaitement admis pour cibler

Les récepteurs GABA-A et glutamatergique, et (acide rosamirique) à la famille des dérivés phénoliques qui agit sur les récepteurs sérotoninergique (Bernard, 2012 ; Pineau, 2012).

L'une de ces études, effectuée avec de la poudre de mélisse sur une vingtaine de jeunes adultes en bonne santé, semble suggérer un effet calmant, avec cependant une diminution de la vigilance et de la capacité de mémoriser,

Une étude contre placebo, effectuée sur 72 personnes âgées souffrant de démence sénile avec agitation, a montré que l'application d'huile essentielle de mélisse sur la peau contribue à diminuer les symptômes d'agitation. Un essai similaire portant sur 42 patients souffrant de la maladie d'Alzheimer a donné des résultats de même type, mais il est trop tôt pour en tirer des conclusions (Phytothérapie, 2012)

## **7. Commercialisations et conseils à l'officine**

### **7.1. Commercialisation :**

Du fait de leur usage variés, les plantes peuvent appartenir à différentes catégories de produits, en fonction de leur destination. A chaque correspondent des statuts divers principalement ceux de médicament, de denrée alimentaire ou de produit cosmétique. La catégorie spécifique des médicaments à base de plante recouvre plusieurs formes: on trouve les médicaments stricto (spécialités pharmaceutiques), les préparations pharmaceutiques (magistrale ou officinale) et les drogues végétales (Labbé, 2018).

Les plantes médicinales peuvent également être transformées et présentées sous différents formes galéniques les teintures-mères, les poudres, ou les extraits fluides. On outre certaines plantes présentent des effets secondaires.

D'autres plantes arrivent sur le marché leur justification d'usage est baser sur leur composition phytochimiques que sur l'usage traditionnel.

### **7.2. Délivrance et conseils :**

Les plantes dont les propriétés médicinales sont reconnues et inscira a la pharmacopée et considèrera comme des médicaments, la vente de médicament à base de plante est réservée au pharmacien

Les EPS sont des Extraits fluides de Plantes Fraîches Standardisés et glycerinés, obtenus grâce à un procédé d'extraction innovant et breveté, à teneur garantie en un traceur. Ces

extraits végétaux sont sans alcool, ils peuvent être conseillés à toute la famille. Ces matières premières végétales liquides sont commercialisées par le laboratoire Pileje (Comaills, 2013).

### 7.2.1. Le Millepertuis :

Le millepertuis est plus efficace sur le long terme que n'importe quel autre antidépresseur (Valnet, 2005). L'efficacité du millepertuis dépend de la préservation de ces molécules actives, particulièrement sensibles à l'air, la lumière et la chaleur. La conservation des principes actifs du millepertuis nécessite une double extraction hydrique et alcoolique à l'abri de la lumière et de la chaleur préservant ses composants photosensibles et thermosensibles. Une conservation dans la glycérine empêchant l'oxydation des molécules du millepertuis sera également souhaitable pour une efficacité optimale.

Il est recommandé de débiter le traitement par 300 milligrammes d'extrait le matin et 300 mg le soir avant le repas, et d'augmenter progressivement si besoin. L'effet positif ne se manifeste qu'après 10 ou 15 jours de traitement (Bruneton, 2009).

Ces matières premières végétales liquides sont commercialisées par le laboratoire Pilej :

Composition de Extrait de Millepertuis – *Hypericum perforatum L* (Sommités fleuries), stabilisé dans la glycérine d'origine végétale. Famille des Hypericacees ou Clusiacees Origine : Europe - Asie occidentale et septentrionale - Afrique du Nord - Australie - Amérique du Nord (Figure 24) (Comaills, 2013).



**Figure 24:** EPS Phytostandard Millepertuis 150 ml phytoprevent (Comaills, 2013).

#### a- Les effets indésirables:

Le Millepertuis est généralement bien toléré, cependant on peut parfois noter des réactions allergiques, de légers désordres gastro-intestinaux, des maux de tête, un sentiment de fatigue.

Les effets indésirables du Millepertuis sont rares et mineurs, de plus ils sont inférieurs aux traitements de référence de la dépression, en absence de données scientifiques il est recommandé aux femmes enceintes ou allaitantes de ne pas utiliser le Millepertuis sans avis médical préalable. Le Millepertuis est déconseillé en cas de troubles bipolaires (Bruneton, 2002).

**b- Précautions d'emploi:**

- Déconseillé aux femmes enceintes ou allaitantes.
- À tenir hors de portée des enfants.
- Ne pas dépasser la dose journalière recommandée.

**c- Conseils d'utilisation:**

Le Millepertuis est contre-indiqué avec les pilules contraceptives, les immunosuppresseurs (ciclosporine, tacrolimus...), les anticoagulants oraux (warfarine, fluindione...), la digoxine (Bruneton, 2002).

Il est indispensable de demander un avis médical avant d'entamer un traitement par millepertuis afin d'écartier tout risque d'interactions médicamenteuses. Ne jamais arrêter brutalement un traitement au millepertuis, il est conseillé de diminuer le dosage graduellement (Bruneton, 2002).

### 7.2.2. Griffonia :

D'autres plantes arrivent sur le marché, c'est le cas du *Griffonia simplicifolia* seul est commercialisé sous forme de Phytostandard® unitaire en gélule (de plante est lyophilisé avant d'être mis en gélule végétale). A pour des symptômes de dépression sérotoninergique tels que l'agressivité, la colère, les difficultés relationnelles l'extrait. Le 5-HTP produit par extraction des graines de *Griffonia simplicifolia* n'est pas conseiller au syndrome SEM (Syndrome éosinophilie-myalgies) puisqu'il n'est absolument pas modifié après extraction.

Pour une agriculture raisonnée, nous sélectionnons nos graines fraîches de Griffonia. La récolte des graines de Griffonia requiert un véritable savoir-faire. Nous soutenons nos producteurs locaux dans leur maîtrise de la culture de cette plante en leur apportant des outils de production manuels et respectueux des techniques de récolte. Fruit de cette collaboration

réussie, une école de Culture du Griffonia a été créé. Très fragiles, les graines sont ainsi cueillies et écosées à la main pour éviter d'être abîmées. Elles sont congelées sur place dans les 24 heures dans une chambre froide pour une conservation optimale des composés.

Interviennent alors le broyage puis l'extraction selon le procédé Phytostandard® reconnu pour son respect de l'intégrité des composés de la plante. L'extrait de Griffonia alors obtenu est sans alcool. Il est ensuite lyophilisé, c'est-à-dire déshydraté à froid pour être mis en gélule végétal (Figure 25) (Laboratoire Pileje, 2020).

La fabrication depuis l'extraction brevetée jusqu'à la mise en gélule.

**a- Les effets indésirables:**

À dose thérapeutique, le Griffonia ne représente pas de danger particulier: il ne possède pas d'effets secondaires notables. Cependant, chez les personnes les plus sensibles, la plante peut causer des troubles gastro-intestinaux mineurs ou de la somnolence (Thomas, 2020)

**b- Précautions d'emploi:**

- Déconseillé aux femmes enceintes ou allaitantes.
- L'emploi chez les personnes sous traitement antidépresseur est déconseillé.
- Ne pas dépasser la dose journalière recommandée.
- Une consommation excessive peut avoir des effets laxatifs.
- Ce complément alimentaire ne peut se substituer à une alimentation variée, équilibrée et à un mode de vie sain.
- À tenir hors de portée des enfants.
- À consommer de préférence avant fin et n° de lot mentionnés sur la face inférieure de l'étui (Laboratoire Pileje, 2020).

**c- Conseils d'utilisation:**

- 1 à 2 gélules par jour, à avaler avec un grand verre d'eau.
- Conservation : dans un endroit frais et sec.



**Figure 25:** Phytoclassique Griffonia du laboratoire S.I.D.nutrition (gélules) (Julg, 2019).



**Figure 26:** Griffonia 5HTP et Millepertuis (Julg, 2019).

### 7.2.3. Rhodiola :

Si on parle sur la Rhodiola est une plante connue par ses multiples vertus médicinales, adaptogène par excellence. En effet, elle favorise la capacité du corps à résister aux situations de stress, que ce soit de nature physique, psychologique, intellectuelle ou énergétique, le renforcement de votre système immunitaire, le traitement des maladies chroniques (grippe, trouble gastro-intestinal ...) (Astier, 2010).

Phytostandard® Rhodiola, grâce sa composition à base de Rhodiola biologique (*Rhodiola rosea* L), est destinée aux personnes cherchant à s'adapter au stress émotionnel et à améliorer leur états d'esprit (Figure 27) (Laboratoire Pileje, 2020).

#### a- Les effets indésirables:

Il est recommandé d'éviter l'usage de la Rhodiola pour les femmes enceintes ou allaitantes, au regard du manque d'information concernant l'impact de la plante dans de tels cas, Les

patients sujets à des maladies auto-immunes doivent éviter de prendre cette plante car elle peut faire baisser le taux de sucre dans le sang. Cela constitue un facteur à risque pour les patients prenant de l'insuline ou sous traitement médicamenteux contre le diabète. En cas d'hypotension artérielle, il convient de ne pas en prendre car la plante est susceptible de faire baisser la tension artérielle (Damien, 2020).

La plante est également déconseillée aux personnes qui souffrent de troubles bipolaires ou qui prennent d'autres stimulants, et pour cause, la Rhodiola a un léger effet stimulant (Damien, 2020).

**b- Précautions d'emploi:**

- Déconseillé aux femmes enceintes ou allaitantes.
- Ne pas dépasser la dose journalière recommandée.
- Une consommation excessive peut avoir des effets laxatifs.
- Ce complément alimentaire ne peut se substituer à une alimentation variée, équilibrée et à un mode de vie sain.
- À tenir hors de portée des enfants
- À consommer de préférence avant fin et n° de lot mentionnés sur la face inférieure de l'étui.

**c- Conseils d'utilisation:**

- 1 à 2 gélules par jour, à avaler avec un grand verre d'eau.
- Conservation : dans un endroit frais et sec. (Laboratoire Pileje, 2020).

La combinaison Millepertuis/Rhodiola

Ce sont 2 plantes qui se renforcent l'une et l'autre:

Le Millepertuis apporte un plus à l'action tonique de la Rhodiola et la Rhodiola apporte un plus à l'action du millepertuis sur l'équilibre émotionnel.

Néanmoins, attention, car le millepertuis est contre-indiqué avec beaucoup de médicaments, notamment les antidépresseurs (Le Moal, 2020).



Figure 27: Rhodiola Tonus Intellectuel et stress (Hardy, 2005).

#### 7.2.4. *Mucuna pruriens* :

Le *Mucuna* est également une plante réputée pour ses vertus médicinales multiples, elle est une plante populaire de la médecine indienne qui a longtemps été utilisée dans le traitement de certaines maladies comme Parkinsons (Espitalier, 2014).

Le *Mucuna pruriens* est également conseillé comme aphrodisiaque et dans le traitement de l'infertilité masculine ou féminine.

Concernant la posologie des gélules, il est important de vérifier si la gélule contient une simple poudre de *Mucuna* dans lequel cas, la posologie reste la même que celle indiquée plus haut ou s'il s'agit d'un extrait titré en L-dopa.

Dans le cas d'un extrait titré en L-dopa, il est conseillé de prendre entre 200 mg et 1 g d'extrait par jour. La dose exacte dépend de votre état de santé et du titrage du produit. En effet, certains produits sont standardisés à 15 % en L-dopa alors que d'autres sont titrés à 50 %. Plus le titrage en L-dopa est élevé, moins il faut consommer de quantité. Ainsi dans le cas d'un extrait sec titré à 50 % en L-dopa, il est généralement recommandé de consommer 200 mg d'extrait.

- Eps Phytostandard Mucuna Extrait Fluide Fl/500ml Pileje
- Extrait fluide glycéринé de Mucuna pour préparation magistrale.
- Contenance : fl 500 ml

Une cure de Mucuna est capable de réguler le taux de dopamine, un neurotransmetteur très important. Et du fait de la présence de sérotonine dans la plante, l'organisme bénéficie d'une synergie de ces principes actifs (Figure 28) (Le Moal, 2018).

#### **a- Effet indésirables:**

Le *Mucuna pruriens* est généralement bien toléré et est considéré comme une plante sûre. Toutefois, certains effets indésirables modérés peuvent être observés et consistent en des troubles gastro-intestinaux, des maux de tête ou des insomnies.

Un surdosage de Mucuna peut provoquer des maux de tête, de la fatigue, des tremblements, des troubles de la coordination motrice ou de la soif.

#### **b- Précautions d'emploi:**

On utilise l'extrait de *Mucuna pruriens* standardisé, obtenu à partir des graines de Pois mascate pour leurs vertus thérapeutiques essentiellement dues à la présence de L-dopamine. Le Pois mascate est commercialisé en poudre, gélules ou capsules. Pour bénéficier de tous les bienfaits de cette plante, il est nécessaire de suivre la cure avec régularité et de ne pas dépasser les doses clairement indiquées sur l'emballage (Le Moal, 2018).

L'idéal est de demander conseil à un phytothérapeute qui tiendra compte des besoins spécifiques de son patient, de son âge, de son sexe et de ses antécédents médicaux.

#### **c- Conseils pour leur utilisation :**

L'administration de faibles doses du *Mucuna pruriens* chez des patients atteints de la maladie de Parkinson a non seulement diminué les symptômes, notamment les tremblements, mais a provoqué moins d'effets secondaires que les traitements classiques (Moulin, 2020).



**Figure28:** Extrait fluide glycériné de Mucuna pour préparation magistrale. Contenance : fl 500 ml (Comaills, 2013).

A la fin, il est conseillé au patient souffrant de dépression d'aller chez le spécialiste pour diagnostiquer le type de dépression et adopter le type de plante pour chaque cas sachant que le Griffonia et le Mucuna sont rarement commercialisés sous forme de gélules (Comaills, 2013).

#### 7.2.5. La Mélisse :

La Mélisse a montré une activité GABAergique et une inhibiteur des MAO, elle utilisée dans la dépression et le stress.

Elle est utilisée depuis longtemps en médecine traditionnelle pour le traitement de l'anxiété, des troubles digestifs et pour améliorer les performances cognitives. Grâce à ses composés actifs et notamment ses composés phénoliques, la mélisse suscite de plus en plus l'intérêt de la communauté scientifique qui évaluent ses bienfaits thérapeutiques.

Phytostandard® Mélisse est un complément alimentaire à base d'extrait de Mélisse biologique (*Melissa*)

Chaque plante peut contenir jusqu'à 250 composés dans ses cellules. L'ensemble de ces composés forme le totum de la plante. Le procédé d'extraction est une donnée clé pour préserver l'intégralité des composés végétaux.

Le complément alimentaire Phytostandard® Mélisse a été développé à base de mélisse ainsi vous sélectionné les parties de la plante les plus riches en composés: les feuilles de mélisse (*Melissa officinalis L*) pour élaborer le complément alimentaire Phytostandard® Mélisse (Figure 29) (Pileje, 2020).



**Figure 29:** Mélisse + Valériane - 400 mg / 60 gélules (Comaills, 2013).

**a- Effets indésirables:**

Il n'existe généralement pas d'effets indésirables de la mélisse. Il s'agit d'une plante généralement sûre et bien tolérée sauf exceptions.

Toutefois, certains effets indésirables rares ont été rencontrés comme des troubles digestifs, de la fatigue ou des maux de tête. L'application cutanée peut dans de rares cas provoquer certains effets indésirables comme une sensation de brûlure, des rougeurs ou des éruptions cutanées (Damien, 2018).

**b- Précautions d'emploi:**

- Ne pas dépasser la dose journalière recommandée.
- Une consommation excessive peut avoir des effets laxatifs.

- Ce complément alimentaire ne peut se substituer à une alimentation variée, équilibrée et à un mode de vie sain.
- À tenir hors de portée des enfants.
- A consommer de préférence avant fin et n° de lot mentionnés sur la face inférieure de l'étui.

**c- Conseils d'utilisation:**

- 1 à 2 gélules par jour, à avaler avec un grand verre d'eau.
- Conservation : dans un endroit frais et sec (Damien, 2018).

# CONCLUSION

## Conclusion

La dépression une sensation de tristesse qui s'installe dans le temps, des idées noires qui persistent, fatigue physique et psychique, anxiété, hypersensibilité émotionnelle, perte d'intérêt et de plaisir, faible estime de soi, troubles de l'appétit, idées de mort ... elle est devenue la maladie qui touche toutes les tranches d'âge. Ces symptômes ne sont que le reflet d'un déficit en neurotransmetteurs : sérotonine, dopamine et noradrénaline.

En allothérapie, plusieurs classes d'antidépresseurs sont reconnues et couramment prescrites, mais elles présentent toutes de nombreux effets indésirables et contre-indications. La phytothérapie peuvent être conseillées pour une dépression légère et débutante afin d'éviter la prise d'antidépresseurs pas forcément indiqués dans ces cas-là. Le traitement en phytothérapie se base sur le rééquilibrage des neuromédiateurs. En effet, l'ensemble des nombreux constituants de la partie active des plantes, agissent à différents niveaux et confèrent au long cours une action reconnue.

La graine de l'arbuste sarmenteux *Griffonia simplicifolia*, décrite en médecine d'Afrique équatoriale, peut renfermer entre 6 et 14 % de 5-HTP, précurseur de la sérotonine, aucun effet indésirable grave n'a été recensé. Alors que les contre-indications du Griffonia découlent des mécanismes d'action de la sérotonine, par contre la Millepertuis, qui présente de nombreuses interactions et contre-indications médicamenteuses.

La graine de liane grimpante *Mucuna pruriens*, populaire dans la médecine ayurvédique, renferme environ 6% de L-dopa, précurseur de la dopamine. Il était utilisé chez les patients Parkinsoniens, lesquels présentent une forte prédisposition à la dépression du fait de leur déficit en dopamine, auquel le Mucuna a amélioré le syndrome dépressif, tout en ne présentant aucun effet indésirable grave, ce qui n'était pas le cas de la levodopa synthétique.

De plus, la Rhodiola des racines de la plante adaptogène *Rhodiola rosea* inhibe la dégradation des neurotransmetteurs, en particulier celle de la sérotonine, ce qui potentialise leurs effets.

Les études ont prouvé une efficacité de la Rhodiola dans les troubles généralisés de l'anxiété.

Mais il ne faut pas négliger que ces études présentaient quelques biais : faible échantillon de patients, pas de comparaison à un placebo. Cependant, la Rhodiola présente l'avantage de n'avoir aucun effet indésirable, et de n'être contre-indiquée que dans les états d'excitation psychique.

La Mélisse est actuellement moins connue pour leur effet dans le traitement des troubles de l'humeur. Néanmoins, il existe déjà pour ces plantes des études représentatives qui

démontrent un effet positif sur l'humeur des substances végétales qu'elles contiennent, pour une bonne tolérance.

Des recherches complémentaires seraient fortement recommandées afin de prouver sans aucun biais l'efficacité de ses plantes chez des patients dépressifs sans autre comorbidité.

Selon la nature de la dépression (sérotoninergique ou dopaminergique) le Millepertuis sera associé au Griffonia ou au Mucuna, afin d'apporter une synergie d'action, lorsque la dépression est déjà plus ou moins installée (survenue supérieure à un mois), si la survenue est récente (moins d'un mois), alors la Rhodiola sera associée de la même façon à Griffonia ou Mucuna. Si la dépression semble trop sévère pour être traitée sur conseil, le patient sera bien entendu redirigé vers un médecin.

**REFERENCES**  
**BIBLIOGRAPHIES**

Liste des références

**-A-**

- Adimi, L.Z. (2018). Contribution à l'étude des effets antimicrobiens et antioxydants d'une plante médicinale : la Mélisse (*Melissa officinalis*). Thèse de doctorat en science. Université Ferhat Abbas Sétif 1. p 20
- Aimar, M. (2018). Phytothérapie et Microbiote : Deux approches intéressantes dans la prise en charge de la dépression. Thèse de doctorat en pharmacie. Université d'Aix-Marseille. p33-56
- Aklamavo, M., Mensah, G. A. (1997). Quelques aspects de l'utilisation du *Mucuna* en milieu rural en République du Benin. *Bulletin de la Recherche Agronomique Numéro 19*.
- Allais, D. (2008). Le millepertuis. *Actualité pharmaceutique*, 47(471), 45-47.  
[https://doi.org/10.1016/S0515-3700\(08\)70290-8](https://doi.org/10.1016/S0515-3700(08)70290-8)
- Amselem, J. (2022, 10 Avril). Millepertuis: comment utiliser cet antidépresseur naturel ?. *Journal des Femme*. <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-sante-du-quotidien/2621205-millepertuis-antidepresseur-bienfaits-sante-utilisation-danger/>
- Angiosperm Phylogeny Group. (2009). An update of the Angiosperm Phylogeny Group classification for the orders and families of flowering plants: APG III. *Botanical Journal of the Linnean Society*, 161, 105-121.
- Appel, K., Rose, T., Fiebich, B. L. et Kammler, T. (2011). Modulation of the  $\gamma$ -amino butyric acid (GABA) system by *Passiflora Incarnata* L. *Phytotherapy Research*, 25(6), 838-43.
- Astier, F.-J. (2010, 3 Février). *Rhodiola rosea* : pour le tonus, le moral et la libido. *Plante et Santé*. <https://www.plantes-et-sante.fr/articles/plantes-medicinales/1784-rhodiola-rosea-pour-le-tonus-le-moral-et-la-libido>
- Astier, J.-F. (2010). *Rhodiola rosea : les secrets du meilleur anti-stress enfin dévoilés*. 2ème éd. Broché. p 9-72.

**-B-**

- [Bartczak](https://www.lepoint.fr/sante/cinq-huiles-essentielles-bonnes-pour-le-moral-28-09-2014-1867372_40.php), S. (2014, 28 septembre). Cinq huiles essentielles bonnes pour le moral. *Le point de Santé*. [https://www.lepoint.fr/sante/cinq-huiles-essentielles-bonnes-pour-le-moral-28-09-2014-1867372\\_40.php](https://www.lepoint.fr/sante/cinq-huiles-essentielles-bonnes-pour-le-moral-28-09-2014-1867372_40.php)
- Bellenot, D. (2014). *La MéLisse*, d'un riche passé à un avenir prometteur. *Dossier Simples et aromatiques - Jardins de France 630*. 22-23.
- Beloued, A. (2001). *Plantes médicinales d'Algérie*. 2ème éd. Office des publications universitaires 1, Place centrale de Ben-Aknoun (Alger). p 44

- Benfica, J., Miranda, J. S., Morais, E. S., Freire, M. G., Coutinho, A. A. P. (2020). Enhanced extraction of levodopa from *Mucuna pruriens* seeds using aqueous solutions of eutectic solvents. *ACS Sustainable Chem. Eng.*, 8(17), 6682-6689.
- Benzie, I.-F.-F. et Wachtel-Galor, S. (2011). *Herbal Medicine: Biomolecular and Clinical Aspects*, 2<sup>nd</sup> Edition. Ed CRC Press. p 10
- Bernard, C. (2012, 16 novembre). La Mélisse (*Melissa Officinalis*) : propriétés et utilisations. *Althea provence*. <https://www.altheaprovence.com/melisse-melissa-officinalis/>
- Bilia, A. R., Gallori, S. et Vincieri, F. F. (2002). St. John's wort and depression: Efficacy, safety and tolerability-an update. *Life Sciences*, 70 (26), 3077-3096.
- Birdsall, T.C. (1998). 5-Hydroxytryptophan : a clinically-effective serotonin precursor. *Alternative Medicine Review*, 3, 271-280.
- Bohlen und, H. O, et Dermietzel, R. (2006). *Neurotransmitters and Neuromodulators: Handbook of Receptors and Biological Effect*. 2<sup>nd</sup> Edition, Wiley-VCH. 72 p.
- Bondarenko, E. A., Shadrina, M. I., Grishkina, M. N., Druzhkova, T. A., Akzhigitov, R. G., Gulyaeva, N. V., Guekht, A.B. et Slominsky, P.A. (2016). Analyse génétique des variants *BDNF*, *GNB3*, *MTHFR*, *ACE* et *APO* dans les troubles dépressifs majeurs et récurrents en Russie. *Int J Med Sci*, 13(12), 977-983.
- Boulin, A. (2014). Le millepertuis : état des lieux et enquête sur sa délivrance officinale en région Haute-Normandie. Thèse de doctorat en sciences pharmaceutiques Université de Rouen. 20 p.
- Boumediou, A. et Addoun, S. (2017). Etude ethnobotanique sur l'usage des plantes toxiques, en médecine traditionnelle, dans La ville De Tlemcen (Algérie). Thèse doctorat en pharmacie. Université Abou Bekr Belk Aïd - Tlemcen. 6-7 p.
- Bremness, L. (2002). *Plantes aromatiques et médicinales*. Editions Bordas. 35-40p
- Brown, R.-P., Gerbarg, P.-L. et Ramazanov, Z. (2002). *Rhodiola rosea* : A Phytomedicinal Overview. *HerbalGram*, 56,40-52.
- Bruneton, J. (1999). *Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales*, 3<sup>ème</sup> édition. Ed TEC et DOC, 440-444.
- Bruneton, J. (2009). *Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales*. 4<sup>ème</sup> édition, Ed Tec & Doc. p 10
- Bruneton, J. (2002). *Pharmacognosie-phytochimie-plante médicinale*. 5<sup>ème</sup> édition, Lavoisier Tec & Doc. p 45
- Busser, C. et E. (2005). *Les plantes des Vosges Médecine et traditions populaires*. Strasbourg, La Nuée Bleue, 160-162.

- Butterweck, V. (2003). Mechanism of action of St John's wort in depression: what is known?. *Institute of Pharmacology and Toxicology, Germany. CNS Drugs. 17(8), 539-562.*
- Bystritsky, A., Kerwin, L. et Feusner, J.-D. (2008). A pilot study of *Rhodiola rosea* (Rhodax) for generalized anxiety disorder (GAD). *J Altern Complement Med N Y N; 14(2), 175-80.*
- Bystrum, L., Garner-Wizard, M., Henson, S., Keller, A., Collins A.... (2016). RE: Review of *Rhodiola* in the treatment of depression. *American botanical council, P.O. Box 144345 Austin, HC 061662-558. [www.herbalgram.org](http://www.herbalgram.org)*

**-C-**

- Callier, S., Snapyan, M., Le Crom, S., Prou, D., Vincent, J.-D. et Vernier, P. (2003). Evolution and cell biology of dopamine receptors in vertebrates. *Biol Cell, 95(7), 489-502.*
- Carnat, A. P., Carnat, A., Fraisse, D., Ricoux, L. and Lamaison, J. L. (1998). The aromatic and polyphenolic composition of lemon balm (*Melissa officinalis L. subsp. Officinalis*) tea, *Pharmaceutica Acta Helvetiae, 72 (5), 301-305.*
- Centre Psychiatrique Universitaire Ibn Alhassan. (2015). Conduite à tenir devant un état stuporeux. [www.psychiatriefes.org/formation/etudiants/cours-des-urgences/conduite](http://www.psychiatriefes.org/formation/etudiants/cours-des-urgences/conduite)
- Chaabi, M. (2008). Etude phytochimique et biologique d'espèces végétales africaines : *Euphorbia stecnoclada Baill. (Euphorbiaceae), Anogeissus leiocarpus Guill. & Perr. (Combretaceae), Limoniastrum feii (Girard) Batt. (Plumbaginaceae)*. Thèse de doctorat en Science pharmaceutiques. Université Mentouri de Constantine. p44-50
- Chabrier, J.-Y. (2010). Plantes médicinales et formes d'utilisation en phytothérapie. Thèse de doctorat en pharmacie. Université Henri Poincare - Nancy 1. 50 p
- Chapman et Hall, (2008). Le dictionnaire des substances naturelles. 1254 p.
- Chartier, E. (2014). *Rhodiola rosea L. (Crassulaceae)*. Rhodiola, Orpin rose. *Phytothérapie, 12, 37-45.*
- Charvin, D. (2005). Dopamine et dégénérescence des neurones striataux dans la maladie de Huntington : vers l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques. Thèse de doctorat en Neurosciences. Université Pierre et Marie curie Paris. 28 p
- Chiang, H.-M., Chen, H.-C., Wu, C.-S., et al. (2015). *Rhodiola* plants: Chemistry and biological activity, *Journal of Food and Drug Analysis, 23(3), 359-369.*
- Comaills, A. (2013). EPS Millepertuis Pileje extrait fluide de fleurs. *Soin et Nature. 340154369400.*<https://www.soin-et-nature.com/fr/616-eps-phytostandard-millepertuis-eps-phytoprevent.html>
- Couic-Marinier, F. et Laurent, B. (2022, 18 janvier). Aromathérapie : ces huiles qui soignent le cerveau. *Cerveau et Psycho. N°140.*

<https://www.cerveauetpsycho.fr/sd/bien-etre/aromatherapie-ces-huiles-qui-soignent-le-cerveau-23122.php>

- Crozier, A., Clifford, M.-N. et Ashihara, H. (2006). *Plant Secondary Metabolites: Occurrence, Structure and Role in the Human Diet*. Willy Blackwell Publishing. 377 p.
- Cuaz, M. (2016). Place de la phytothérapie dans l'optimisation de l'effort du sportif. Thèse de doctorat pour obtenir le titre de docteur en pharmacie. Université Grenoble Alpes. 56- 60 p
- Cunningham, A.-B., Brinckmann, J.-A. et Harterd, D.-E.-V. (2021). From forest to pharmacy: Should we be depressed about a sustainable *Griffonia simplicifolia* (Fabaceae) seed supply chain?. *Journal of Ethnopharmacology*. 278, 114202  
<https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114202>
- Cupp Johns, M. (2001). Toxicologie and clinical pharmacology of herbal products. *J Nat Prod*, 64 (6), 845-846.

**-D-**

- Daels-Rakotoarison, D.A. et Seidel, V., [Gressier, B.](#), [Brunet, C.](#), [Tillequin, F.](#), [Bailleul, F.](#), [M Luyckx, M.](#), [T Dine, T.](#), [Cazin, M.](#) et [Cazin, J.C.](#) (2000). Neurosedative and antioxidant activities of phenylpropanoids from *Ballota nigra*. *Arzneimittelforschung*, 50(1), 16-23.
- **Damien, L.-M. (2020, 21 juillet)**. *Rhodiola*, quels sont les dangers de cette plante adaptogène ?. *Mes bienfaits*. <https://www.mesbienfaits.com/rhodiola-danger/>
- David, D.-J. et Gardie, A.-M. (2016). Les bases de pharmacologie fondamentale du système sérotoninergique : application à la réponse antidépressive Les bases pharmacologiques du système sérotoninergique : Application à la réponse antidépressive. *L'Encéphale*, 42(3), 255-263.
- Davies, J. et Read, J. (2019). A systematic review into the incidence, severity and duration of antidepressant withdrawal effects: Are guidelines evidence-based? *Addictive Behaviors*, 97, 111-121.
- Dell'Osso, L., Carmassi, C., Mucci, F. et Marazziti, D. (2016). Depression, Serotonin and Tryptophan. *Curr Pharm Des*, 22(8), 949-54.
- Denis, L. (2017). Les méthodes alternatives et complémentaires aux traitements pharmacologiques pour la prise en charge des patients souffrant de dépression. Thèse de docteur en pharmacie. Université Grenoble Alpes. 22- 38 p
- Dhanani, T., Singh, R., Shah, S., Kumari, P. et Kumar, S. (2015). Comparison of green extraction methods with conventional extraction method for extract yield, L-DOPA concentration and antioxidant activity of *Mucuna pruriens* seed. *Green Chemistry Letters and Reviews*, 8(2), 43–48. <http://dx.doi.org/10.1080/17518253.2015.1075070>

- Dubois, A.-M. (2013). *Art-thérapie, Principes, méthodes et outils pratiques, 1: Art-thérapie*. Elsevier Health Sciences. 166 p.
- Duchemin, R. (2018, 24 octobre). Comment faire face a la dépression saisonnière ?. *Europe 1*. <https://www.europe1.fr/developpement-personnel/comment-faire-face-a-la-depression-saisonniere-3786272>
- Dugrand-Judek, A. (2015). Contribution à l'étude phytochimique et moléculaire de la synthèse des coumarines et furocoumarines chez diverses variétés d'agrumes du genre Citrus. Thèse doctorat en sciences agronomiques. Université De Lorraine. 44p

**-E-**

- Elqaj, M., Ahami, A. et Belghyti, D. (2007). La phytothérapie comme alternative à la résistance des parasites intestinaux aux antiparasitaires. *American Journal of Biomedical Research*, 3(3), 40-44.
- Espitalier, X. (2014). Intérêt de *Griffonia simplicifolia*, *Mucuna pruriens* et *Rhodiola rosea* dans le traitement de la dépression. Thèse de doctorat en Pharmacie. Université De Lorraine. 20 p

**-F-**

- Farnsworth, N.R., Akerele, O., Bingel, A.-S., Soejarto, D.-D., et al. (1986). Places des plantes médicinales dans la thérapeutique. *Bulletin de l'organisation mondiale de la santé*, 64(2), 159-175.
- Feknous, S. (2018). Screening chimique et étude biologique et pharmacologique d'une plante médicinale, *Melissa Officinalis L*. Thèse de doctorat en biologie. Université Saad Dahlab – Blida 1-. 33 p
- Feknous, S., Fairouz Saidi, F. et Mohamed Said, M. (2014). Extraction, caractérisation et identification de quelques métabolites secondaires actifs de la mélisse (*Melissa officinalis L*). *Revue « Nature & Technologie ». A- Sciences fondamentales et Engineering*, n° 11. 07-13p.
- Feknous, S., Haiani, C., Cherif, H. et Saidi, F. (2017). Composition chimique et propriétés antioxydantes de l'huile essentielle de *Melissa officinalis L*. *Revue Agrobiologia*, 7(2), 523-530.
- Foly-Adjon, W. (2019). Potentiel thérapeutique de la sérotonine et ses substances apparentées dans les principales pathologies neurodégénératives. Thèse de doctorat en pharmacie. Université de Limoges – France. 30- 55 p
- Fossatti, P., et Schmidt, L. (2017). Les symptômes de la dépression. *Institut de cerveau*. <https://institutducerveau-icm.org/fr/depression/signes-symptomes-diagnostic/>

- Francois, D. (2010). Le Millepertuis : de la plante au médicament usages traditionnels et interactions médicamenteuses. Thèse de doctorat en pharmacie. Université Henri Poincare - Nancy 1. 55 p
- Frantz, S. (2001). Activité anxiolytique de molécules d'origine naturelle: Contribution à l'étude du Kawa, du *Millepertuis* et de l'*Eschscholtzia*. Thèse d'état de Docteur en Pharmacie. Université Henri Poincare - Nancy 1. 27 p

**-G-**

- Gachet, E. (2017). Le *Mucuna pruriens* et ses propriétés dopaminergiques. Thèse de doctorat en pharmacie. Université de Picardie Jules Verne. 33- 41 p
- Garnier, G., Bézanger-Beauquesne, L. et Debraux, G. (1961). *Ressources médicinales de la flore française*. Paris, Vigot, tome 1, 581-584.
- Gateff, D. (2009). Les thérapies cellulaires dans le cadre de la maladie de parkinson vers une nouvelle ère thérapeutique. Thèse de doctorat en Pharmacie. Université Henri Poincaré - Nancy 1. 19- 45 p
- Gelenberg, A.J., Wojcik, J.D., Falk, W.E., Baldessarini, R.J., Zeisel, S.H., Schoenfeld, D. et Mok, G.S. (1983). Tyrosine for depression: a double-blind trial. *Journal of effective disorders*, 19 (2), 125-32.
- Ghnimi, W. (2015). Etude phytochimique des extraits de deux Euphorbiacées : Ricinus communis et Jatropha curcas. Evaluation de leur propriété anti-oxydante et de leur action inhibitrice sur l'activité de l'acétylcholinestérase. Thèse doctorat en chimie. Université de Lorraine (France) en cotutelle avec université de Carthage (Tunisie). 26 p
- Ginette, G. (2015, 6 janvier). Psychopharmacologie des troubles de l'humeur. *Slideplayer*. <https://slideplayer.fr/slide/3151178/>
- Gonda, X., Eszlari, N., Kovacs, D., Anderson, I.M., Deakin, G.F.W., Juhasz, G. and Bagdy, D. (2016). Financial difficulties but not other types of recent negative life events show strong interactions with 5-HTTLPR genotype in the development of depressive symptoms. *Transl Psychiatry*, 6(5), 798.
- Goudemand, M. (2010). L'état dépressif. Collection, psychiatre ; Editeur, lavosier. 50 p
- Greeson, J.-M., Sanford, B. et Monti, D.A. (2001). St. John's wort (*Hypericum perforatum*): a review of the current pharmacological, toxicological, and clinical literature. *Psychopharmacology*, 153(4), 403-414.
- Grosso, C. (2016). *Editor-Herbal Medicine in Depression-Traditional Medicine to Innovative Drug Delivery*. Edition Springer. 185-193 p.

**-H-**

- Hammerness, P., Basch, E., Ulbricht, C., Barrette, E., Foppa, I., Basch, S., Bent, S., Boon, H. et Ernst, E. (2003). St John's Wort : A Systematic Review of Adverse Effects and Drug Interactions for the Consultation Psychiatrist. *Psychosomatics*, 44, 271-282.
- Hanik, N., Best, K., Schueller, M.-J., Tappero, R. et Ferrieri, R.-A. (2020). Defense Priming in *Nicotiana tabacum* Accelerates and Amplifies 'New' C/N Fluxes in Key Amino Acid Biosynthetic Pathways. *Plants*, 9(7), 851.

**-I-**

- Iserin, P. (2001). *Encyclopédie des plantes médicinales*. Ed. Larousse-bordas, Paris. 10- 335p
- Iteipmai. (1998). *Millepertuis Hypericum perforatum L.*, Chemillé, Iteipmai publications.

**-J-**

- Jeong, H.J., Rhy, Y.B., Park, J.-S., Kim, J.H., Kwon, H.-J., Kim, J.H., Park, K.H., Rho, M.-C. et Lee, W.S. (2009). Neuraminidase inhibitory actives of flavonols isolated from *Rhodiola rosea* roots and their in vitro anti-influenza viral activities. *Bioorganic & Medicinal chemistry*, 17 (19), 6816-6823.
- Jolivet, C., Guillet, B., Karroum, M., Andreux, F., Bernoux, M. et Arrouays, D. (2001). Les phénols de la lignine et le <sup>13</sup>C, traceurs de l'origine des matières organiques du sol. *ScienceDirect*, 333(10), 651-657.
- Julg-Henry, H. (2019). Utilisations du *Griffonia simplicifolia* et du 5-hydroxy-tryptophane dans la prise en charge de la dépression. Thèse doctorat en pharmacie. Université de Nantes. 21- 37 p

**-K-**

- Kalla, A. (2012). Etude et valorisation des principes actifs de quelques plantes du sud algérien : *Pituranthos scoparius*, *Rantherium adpressum* et *Traganum nudatum*. Thèse doctorat en sciences phytochimie. Université des frères Mentouri – Constantine. 22p
- Kone, k.-P.-F.-O. (2018). Application des techniques de chromatographie et de spectroscopie dans l'identification des métabolites secondaires de trois plantes antidiabétiques et antihypertensives de la pharmacopée ivoirienne. Thèse doctorat en sciences des procédés chimiques, alimentaires et environnementaux. Institut National Polytechnique Felix Houphouët-Boigny. 61 p
- konne, C. (2012). La dépression : Physiopathologie, prise en charge, rôle du pharmacien d'officine dans le suivi du patient dépressif. Thèse de doctorat en pharmacie. Université de Lorraine. 47 p

- Konstantinos, F. et Heun, R. (2020). The effects of *Rhodiola Rosea* supplementation on depression, anxiety and mood – A Systematic Review. *Global Psychiatry*, 3(1), 72-82
- Kulkarni, S.K. et Dhir, A. (2010). An overview of curcumin in neurological disorders. *Indian J Pharm Sci*, 72(2), 149-54.
- Kurkin, V.A., Zapesochnaya, G.G., Shchavilinskii, A.N. (2003). Flavonoids of the above-ground part of *Rhodiola rosea*. Structure of novel glycosides of herbacetin and gossyptin. *Khim Prir Soedin*. 496-507.

**-L-**

- Labbé, M.-J. (2018). Les plantes médicinales et l'herboristerie : à la croisée de savoirs ancestraux et d'enjeux d'avenir. *Sénat*. N°727.  
<https://www.senat.fr/notice-rapport/2017/r17-727-notice.html>
- Laboratoire Pileje. (2020). Phytostandard® - Rhodiola - 20 gélules.  
<https://solutions.pileje.fr/fr/produit/phytostandard-rhodiola-20-gelules>
- Laboratoire Pileje. (2020). Phytostandard® - Griffonia - 60 gélules.  
[www.solutions.pileje.fr/fr/produit/phytostandard-griffonia-60-gelules](http://www.solutions.pileje.fr/fr/produit/phytostandard-griffonia-60-gelules)
- Laboratoire Pileje. (2014, 26 octobre). Initiation à la phytothérapie clinique individualisée. *Chavannes de Bogis*.  
<http://fr.slideshare.net/Phytolis/initiation-la-phytothrapie-clinique-individualise>
- Laviaille, M., Champeil-Potokar, G., Denis, I., Guesnet, P., Pifferi, F. et Vancassel, S. (2007). Le DHA dans la neurotransmission. *Unité de Nutrition et régulation Lipidique des fonctions Cérébrales, INRA, Jouy en Josas, 78352, France. OCL VOL. 14, N° 1*
- **Le Moal, D. (2018).** *Rhodiola Rosea* : la racine d'or convoitée. *Mes bienfaits*.  
<https://www.mesbienfaits.com/rhodiola/>
- Lee, B.-H. et Kim, Y.-K. (2010). The Roles of BDNF in the Pathophysiology of Major Depression and in Antidepressant Treatment. *PsychiatryInvestig*. 7(4), 231–235.
- Lefebvre, C. et L Zubiria, L. (2018). Le tryptophane : un acide aminé essentiel. *PasseportSanté*.  
[https://www.passeportsante.net/fr/Nutrition/PalmaresNutriments/Fiche.aspx?doc=tryptophane\\_nu](https://www.passeportsante.net/fr/Nutrition/PalmaresNutriments/Fiche.aspx?doc=tryptophane_nu)
- Lemaire, P.A. et Adosraku, R.K. (2002). An HPLC method for the direct assay of the serotonin precursor, 5-hydroxytryptophan, in seeds of *Griffonia simplicifolia*. *Phytochem Anal*. 13(6), 333-7.
- Limonier, A.S. (2018). La Phytothérapie de demain : les plantes médicinales au cœur de la pharmacie. Thèse d'état de docteur en pharmacie. Aix Marseille université. 20p.

**-M-**

- Macheix, J.-J., Fleuriet, A. Jay-Allemand, C. (2005). *Les composés phénoliques des végétaux : Un exemple de métabolites secondaires d'importance économique*. Edition : Lausanne, Presses Polytechniques et universitaires romandes. 1 Volume. 36 p.
- Maffei, M.E. (2021). 5-Hydroxytryptophan (5-HTP): Natural Occurrence, Analysis, Biosynthesis, Biotechnology, Physiology and Toxicology. *Int J Mol Sci*, 22(1), 181 <https://doi.org/10.3390/ijms22010181>
- Malnoe, P., Carron, C.-A. et Vouillamoz, J.F. (2009). L'orpin rose (*Rhodiola rosea* L.), une plante alpine anti-stress. *Revue suisse Vitic. Arboric. Hortic*, 41(5), 281-286.
- Manon, L. (2010). Rôle des protéines responsables du maintien du cytosquelette neuronal dans la maladie de parkinson et les dyskinésies induites par la L-dopa. Doctorat en Biophysique et Biologie Cellulaires (Ph. D.). Université du Québec à Trois-Rivières. 53 p
- Mansour, A. (2009). Investigation phytochimique de l'extrait n-butanol de l'espèce *Centaurea Africana*. MAGISTER en Chimie organique. Université Mentouri Constantine. 28 p
- Matou, M. (2019). Composition et propriétés biologiques d'extraits de *Phyllanthus amarus* Schumacher & Thonning (1827) utilisés en médecine traditionnelle aux Antilles. Thèse de doctorat en Aspects moléculaires et cellulaires de la biologie. Université des Antilles. 46 p
- Mauras, T., Marcel, J.-L. et Capron, J. (2016). La catatonie dans tous ses états. *Elsevier Masson*. Doi : 10.1016
- Merradi, M., Bouguerra, K. et Bayou, S. (2021). La guérissons à base de l'Armoise blanche en médecine traditionnelle dans les Aurès (Algérie) -Étude anthropologique-,0 (02), 1065-1074.
- Metcalfe, C.-R. et Chalk, L. (1950). *Anatomy of the dicotyledons*. Oxford. Editions Clarendon Press. Volume I. 724 pages.
- Monnier, C. (2002). *Les plantes médicinales - vertus et traditions*, Ed. Privat. 57 p
- Morel, J.-M. (2005). Phytothérapie et troubles psychiatriques : possibilités d'application avec le Millepertuis. *La Phytothérapie Européenne*. 8-14.
- Mougin, N. (2011). L'orpin rose (*Rhodiola Rosea*) : De son utilisation traditionnelle vers un avenir thérapeutique. Thèse de doctorat en pharmacie. Université Henri Poincaré – Nancy 1. 21 p
- Moulin, B. (2020, 13 juillet). *Mucuna pruriens*: bienfaits, dosage et danger. *Doctonat*.  
<https://doctonat.com/mucuna-pruriens/>

- Murch, S.-J. et Saxena, P.-K. (2006). St. John's wort (*Hypericum perforatum L.*): Challenges and strategies for production of chemically consistent plants. *Canadian Journal of Plant Science*, 86(3), 765–771.

**-N-**

- Nait-Si Y. (2002). Extraction, purification, comportement chimique de l'hypéricine et de la pseudohypéricine du millepertuis (*hypericum perforatum*). Thèse de doctorat en Chimie organique. A Aix-Marseille 3. 40 p
- Nakajima, T., Kudo, Y., Kaneko, Z. (1978). Clinical Evaluation of 5-Hydroxy-L-Tryptophan as an Antidepressant Drug. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 32(2), 223-230.
- Nyarko, R.-A., Larbie, C., Anning, A.-K. et Baidoo P.-K. (2019). Phytochemical constituents, antioxidant activity and toxicity assessment of hydroethanolic leaf extract of *Griffonia simplicifolia*. *International Journal of Phytopharmacology*, 10(1), 6-18.

**-O-**

- Ogrodniczuk, J., Oliffe, J., Kuh, D. et Paul A. Gross, P.-A. (2016). La santé mentale des hommes. *National library of medicine*, PMC4907567.
- OMS | La dépression [Internet]. WHO. [cité 31 août 2017]. Disponible sur : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/fr/>
- Oullai, L., Chamek, C. (2018). Contribution à l'étude ethnopharmacognosique des plantes médicinales utilisées pour le traitement des affections de l'appareil digestif en Kabylie. Thèse doctorat en pharmacie. Université Mouloud Mammeri Tizi-Ouzou. 39 p.
- Özdemir, E. (2021, 28 septembre). Le tryptophane – l'acide aminé essentiel du bonheur et du sommeil. *Ceracreat*.

<https://www.ceracreat.fr/blogs/news/le-l-tryptophane>

**-P-**

- Pagés, S. (2020, 23 novembre). *Mucuna pruriens*: dosage, bienfaits ( Parkinson...), dangers. *Journal des femmes Santé*. <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-sante-du-quotidien/2674057-mucuna-pruriens-pois-mascate-dosage-bienfaits-parkinson-dangers/>
- Pathania, R., Chawla, P., Khan, H. *et al.* (2020). An assessment of potential nutritive and medicinal properties of *Mucuna pruriens*: a natural food legume. *3 Biotech*, 10 (6), 261. <https://doi.org/10.1007/s13205-020-02253-x>
- Perfumi, M. et Mettoli, L. (2007). Adaptogenic and central nervous system effects of single doses of 3% rosavin and 1% salidroside *Rhodiola rosea L.* extract in mice. *Phétothérapie Reaserch*, 21(1), 37-43.

- Perrot, E. et Paris, R. (1971). *Les plantes médicinales* - Tome 2 - France: Presses. Universitaires de France, 117 p.
- Phytothérapie (2012, 07 aout) : Mélisse. Vidal. <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/melisse-melissa-officinalis.html>
- Pineau, S. (2012). Mécanismes d'action cellulaires et physiologiques des composés de la mélisse (*Melissa officinalis L.*) et de la valériane (*Valeriana officinalis L.*). Caractérisation et perspectives d'applications pharmaceutiques et phytosanitaires. Thèse d'état de docteur en pharmacie. Université Angers. 25 p
- Polunin, O. et Aymonin, G. (1974). Guide des plantes et des fleurs de l'Europe. Editions Nathan. 31 p
- Pousset, J.-L. (2004). *Plantes médicinales d'Afrique, Comment les reconnaître et les utiliser ?*. Edisud. 90 p
- Pulikkalpara, H., Kurup, R., Mathew, P.-J. et Sabulal Baby, S. (2015). Levodopa in *Mucuna pruriens* and its degradation. *Scientific Reports* 5(1). <http://www.nature.com/scientificreports> , <https://doi.org/10.1007/s13205-020-02253-x>

**-Q-**

- Quentin, N. (2017, aout). Griffonia simplicifolia : Propriétés, Indications, Posologie. *PasseportSanté*. [https://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=griffoniasimplicifolia\\_ps](https://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=griffoniasimplicifolia_ps)

**-R-**

- Radjah, A. (2020). Valorisation et identification phytochimique des principes actifs de quelques plantes médicinales de la région de Biskra. Thèse doctorat, science de la nature et de la vie. Université Mohamed Kheider – Biskra. 9-10p.
- Rammal, H., Bouayed, J., Desor, F., C. Younos, C. et Soulimani, R. (2009). Notes ethnobotanique et phytopharmacologique de *Hypericum perforatum L.* *Phytothérapie* 7(3), 161–164.
- Ronat, N. (2001). La Melisse (*Melissa Officinalis L.*). Thèse de doctorat en pharmacie. Université Joseph Fourier. 65 p
- Roodenrys, S., Booth, D., Bulzomi, A., Phipps, A., Micallef, C. et Smoker, J. (2002). Chronic effects of Brahmi (*Bacopamonnieri*) on humanmemory. *Neuropsychopharmacology*, 27(2), 279-81.

- Ross, S.-M. (2014). *Rhodiola rosea* (SHR-5), Part 2: A Standardized Extract of *Rhodiola rosea* Is Shown to Be Effective in the Treatment of Mild to Moderate Depression. *Holist Nurs Pract*, 28(3), 217-21.
- Roussel, M. (2005). *Millepertuis, antidépresseur naturel*. Alpen Editions S.A.M. 94 p.

**-S-**

- Sahli, R. (2017). Etude phytochimique de quelques plantes extremophiles tunisiennes et exploration de leurs activités biologiques. Thèse de doctorat en "Sciences du médicament et des autres produits de santé" et en "Génie Biologique". Université Lille 2 et Université de Carthage. 23- 36 p
- Sano, I. (1972). L-5-hydroxytryptophan-(L-5-HTP) therapy. *Folia Psychiatrica Neurologica Japonica*, 26, 7-17.
- Schriener, S.E., Avanesian, A., Liu, Y., Luesch, H. et Jafari, M. (2009). Protection of human cultured cells against oxidative stress by *Rhodiola rosea* without activation of antioxidant defences. *Free Radical Biology and Medicine*, 47 (5), 577-584.
- Shobha R. (2007, 18 septembre). Gousse de *Mucuna pruriens*. *WikiMédia Commons*. <http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Mucuna-pruriens-fruit.jpg>
- Shrestha K. (2014, 16 octobre). Graine de *Mucuna pruriens*. *Annotated checklist of the flowering plants of Nepal*. [http://www.efloras.org/object\\_page.aspx?object\\_id=45499&flora\\_id=110](http://www.efloras.org/object_page.aspx?object_id=45499&flora_id=110)
- Smith, C.A., Hay, P.P.J., MacPherson, H. (2010). Acupuncture for depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 1. Art. No.:* CD004046.  
DOI: 10.1002/14651858.CD004046.pub3
- Sridhar, K.-R. et Bhat, R. (2007). *Agrobotanical, nutritional and bioactive potential of unconventional legume – Mucuna*. *Livestock Research for Rural Development*. 19 (9).
- Stahl, S.M. (2015). *Psychopharmacologie essentielle. Bases neuroscientifiques et application pratique*. 4<sup>ème</sup> édition. Lavoisier Médecine. 59 p
- Stough, C., Lioyd, J., Clarke, J., Downey, L., Hutchison, C.W., Rodgers, T. et Nathan, P.J. (2001). The chronic effects of an extract of *Bacopamonniera* (Brahmi) on cognitive function in healthy human subjects. *Psychopharmacology*, 156(4), 481-4.

**-T-**

- Thomas, C. (2020, 29 avril). Le griffonia: bienfait et vertus. *Doctonat*. <https://doctonat.com/griffonia-bienfaits-vertus/>

**-U-**

- Uebelhack, R., Franke, L. et Schewe, H- J. (1998). Inhibition Of platelet MAO- B by kava Pyrones-Enriched Extract from Piper Methysticum Forster (Kava- Kava). *Pharmacopsychiatry*, 31(5), 187-192.

**-V-**

- Valnet, J. (2005). Un antidépresseur naturel et efficace interdit de commercialisation !! *la Commission des Citoyens pour les Droits de l'Homme*, BP10076.
- Van Diermen, D., Marston, A., Bravo, J., Reist, M., Carrupt, P. et Hostettmann, K. (2008). Inhibition of monoamine oxidase and acetylcholinesterase by *Rhodiola rosea* L. *Planta Med*, 74(09), 989-989.
- Van Hellemont, J. (1986). *Compendium de phytothérapie*, Bruxelles, Ed Association pharmaceutique belge, 204-207 p.
- Verma, S.K., Jain, V. et Khamersra, R. (2007). *Crataegus oxyacantha* - A cardio protective herb. *Journal of Herbal Medicine and Toxicology*, 1(1), 65-71.

**-W-**

- Weigant, F.A.C., Surinova, S., Ytsma, E., Langelaar-Makkinje, M., Wikman, G. et Post, J.A. (2009). Plant adaptogens increase lifespan and stress resistance in *C. elegans*. *Biogerontology*, 10(1), 27-42.
- West, E.D. et Dally, P.J. (1959). Effet de l'iproniazide dans les syndromes dépressifs. *Journal médical britannique*. 13;1(5136), 1491-1494.
- Wichtl, M. et Anton, R. (2003). - *Plantes thérapeutiques : Tradition, pratique officinale, science et thérapeutique* - 2ème édition - Paris: Editions Tec&Doc - 691 p.
- Wonnemann, M., Singer, A. et Müller, W. (2000). Inhibition of Synaptosomal Uptake of 3H-L-glutamate and 3H-GABA by Hyperforin, a Major Constituent of St. John's Wort :The Role of Amiloride Sensitive Sodium Conductive Pathways. *Neuropsychopharmacology*, 23(2), 188-197.

**-Y-**

- Youdim, M.B., Edmondson, D. et Tipton, K.F. (2006). The therapeutic potential of monoamine oxidase inhibitors. *Nat Rev Neuroscience*, 7, 295-309.
- Young, S.N., Smith, S.E., Pihl, R.O. et Ervin, F.R. (1985). Tryptophan depletion causes a rapid lowering of mood in normal males. *Psychopharmacology*, 87(2), 173-7.

**-Z-**

- Zanolli, P. (2004). Role of Hyperforin in the pharmacological activities of St John's Wort. *CNS Drugs Reviews*, 13(3), 203-18.

- Zapesochnaya, G.G. and Kurkin, V.A. Khim. Prir. Soedin. (1983). The Flavonoids of the Rhizomes *Rhodiola rosea*. II. A Flavonolignan and Glycoside of Herbacetin. [\*Chemistry of Natural Compounds\*, 19\(1\), 23-32.](#)
- Zhang, J.-X., Ma, L.-K., Yu, Zhang. H., Wang H.-T., Qin, Y.-F., Shi, G.-L. et Wang. Y.-N. A tyrosine decarboxylase catalyses la réaction the initial reaction de la voie de biosynthèse des salidroside chez *Rhodiola sachalinensis*. Représentant de cellules végétales. *Plant Cell Re*, 30(8), 1443-53.
- Zimmer, N. et Cordesse, R. (1996). Influence des tanins sur la valeur nutritive des aliments des ruminants. Institut National de la Recherche Agronomique. *Productions animales*, 9 (3), 167-1

