

Le Safran et le Stress

- Dossier Scientifique -
Les effets du safran sur le stress chez l'homme.



Études cliniques

Essais sur l'animal

Mesures *in vitro*



Green Plants Extracts

34 bis rue Michelet
92600 Asnières sur Seine - France

www.gpe-web.com

Le Safran et le Stress



Index

Le safran

Anxiété, stress et dépression

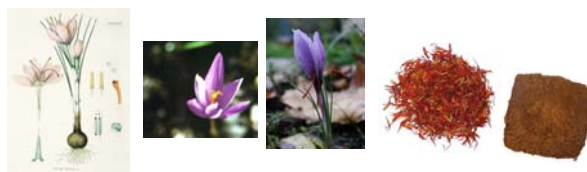
Le safran, un ingrédient actif pour lutter contre le stress

- * Les effets du safran sur le stress chez l'homme
- * Les études sur l'animal : stress, apprentissage et mémoire
 - * Propriétés du safran mesurées *in vitro*
 - * Toxicité et allergénicité du safran

Conclusions

L'extrait de safran SAFFRON'Extr

Références bibliographiques





Le Safran

Originaire des régions de Perse qui constituent aujourd'hui l'Iran, le safran est cultivé depuis des millénaires. Des recherches récentes font reculer ses origines à plus de 3000 ans avant notre ère dans la région de Santorin en Crète ⁽¹⁾. Il était alors considéré comme un cadeau des dieux capable de guérir les maladies et de soigner les blessures. Trafiquer le safran était un crime puni de mort.

Sa réputation d'être l'épice la plus chère au monde lui a valu son surnom d'Or Rouge. Il est désormais cultivé dans plusieurs pays d'Europe dont l'Espagne, la Grèce et même la France.

Le safran est issu des stigmates du *Crocus sativus*. Cette plante est l'aboutissement d'une sélection opérée pendant toute cette longue histoire du safran afin d'amplifier la taille des stigmates. Le *Crocus sativus* actuel présente 3 stigmates par fleur qui atteignent plusieurs centimètres de long. Il est stérile et ne survit que grâce à la multiplication de ses bulbes réalisée par l'homme.

Les stigmates sont cueillis à la main à maturité, et c'est l'étape de séchage qui va permettre le développement des notes caractéristiques du safran en provoquant l'apparition de composés spécifiques.



Le Safran

Les notes organoleptiques caractéristiques du safran sont liées à certains de ses constituants dont les quantités et les proportions apportent toute sa typicité au safran.

La couleur est attribuée aux caroténoïdes de la famille de la crocine. La saveur amère du safran est due à la présence de picrocrocine, et son arôme typique est lié à la présence d'un aldéhyde volatil qui apparaît après la récolte des stigmates pendant leur séchage, le safranal.

Le safran est utilisé dans la cuisine en tant qu'épice et pour son pouvoir colorant. Ses propriétés médicinales sont elles aussi connues et utilisées de façon ancestrale, comme antalgique, anti-inflammatoire, pour lutter contre l'insomnie, stimuler la digestion ou lutter contre les signes de dépression légère. Le safran est aussi réputé améliorer la mémoire.

Des recherches plus actuelles mettent en évidence des propriétés antioxydantes et anti-tumorales ⁽²⁾.

Diverses pharmacopées traditionnelles décrivent l'usage du safran dans la lutte contre la dépression, à des époques où son usage médicinal dépassait de loin l'utilisation culinaire. C'est par exemple le cas en Inde et en Iran. Cette utilisation était tombée dans l'oubli après des centaines d'années de pratique empirique, elle est aujourd'hui redécouverte et fait l'objet d'études scientifiques décrivant et mesurant les effets du safran sur les troubles de l'humeur.



Anxiété, stress et dépression

La connaissance de l'origine et du mécanisme de la dépression en tant que maladie fait encore aujourd'hui l'objet de nombreuses recherches. En revanche, ses manifestations sont décrites depuis longtemps et portent des noms variés qui recouvrent une même réalité : une altération plus ou moins profonde de l'humeur.

Les manifestations psychologiques constituent la partie mentale de la maladie. Le stress met aussi en jeu des mécanismes biologiques de défense qui amènent un organisme à puiser dans ses réserves et peuvent le conduire à l'épuisement si la situation se prolonge.

L'Organisation Mondiale de la Santé estimait en 2005 qu'un Européen sur quatre souffre d'un problème de santé mentale au moins une fois dans sa vie.

Les causes physiologiques de ces altérations sont parfois connues et permettent de proposer de traitements médicamenteux adaptés à l'intensité des symptômes. Il s'agit alors d'une véritable thérapie appliquée à une maladie installée.



Anxiété, stress et dépression

Avant d'arriver à un stade de dépression profonde, il existe des paliers progressifs d'altération de l'humeur sur lesquels il est possible d'avoir une action plus légère à condition d'intervenir de façon précoce. Le terme de dépression est remplacé par des notions rencontrées quotidiennement comme l'anxiété, le stress ou la mélancolie.

Les médicaments antidépresseurs actuels agissent en modulant la libération des neurotransmetteurs, principalement la sérotonine, la noradrénaline et la dopamine.

D'autres composés viennent compléter l'éventail des moyens d'action face aux troubles de l'humeur en proposant des alternatives naturelles aux traitements médicamenteux dans les cas de troubles légers.

Le caractère naturel et l'absence d'effets secondaires indésirables font que les extraits végétaux sont mieux acceptés et tolérés par les personnes présentant un état de stress et ayant un besoin ponctuel de soutien.

Parmi ces extraits naturels, le safran retrouve aujourd'hui la place qui a été la sienne dans les pharmacopées traditionnelles.

Le Safran et le Stress



Le safran, un ingrédient actif pour lutter contre le stress

Le safran est cité dans les pharmacopées traditionnelles pour ses effets positifs sur l'humeur. L'Iran, l'Inde ou la Chine ont utilisé les stigmates du *Crocus sativus* pour ses propriétés calmantes et soigner les états de stress pendant des millénaires.

Les résultats des recherches actuelles confirment l'efficacité du safran dans le traitement des troubles de l'humeur et fournissent les premiers éléments permettant d'expliquer ces effets.



Les effets du safran sur le stress chez l'homme.

Une série d'études cliniques sur l'homme montrent que des extraits de safran exercent des effets positifs sur des patients chez qui un diagnostic de dépression qualifiée de légère a été porté.

Les études publiées ont été réalisées sur des volontaires sélectionnés d'après les résultats obtenus à un test de l'American Psychiatric Association mesurant l'état mental des individus en fonction de 17 paramètres différents.

Les populations sélectionnées comportent autant de femmes que d'hommes. L'intensité des symptômes ressentis est mesurée par ce test, la valeur obtenue étant reportée sur une échelle dite " Hamilton Depression Score ". L'augmentation du score indique une intensité croissante des troubles exprimés par les patients.

Le Safran et le Stress

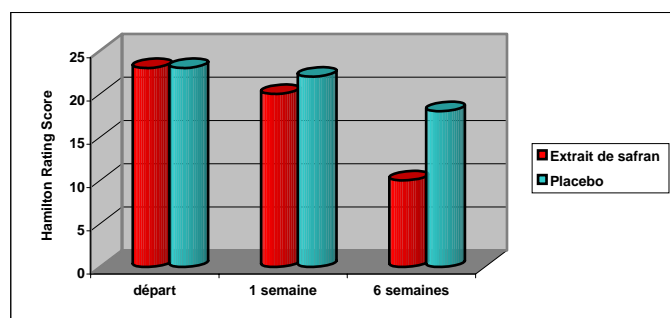


Le safran, un ingrédient actif pour lutter contre le stress

Ces études sur l'homme ont toutes été réalisées en double-aveugle. Les volontaires ont été distribués au hasard dans les groupes. Le safran a été apporté par voie orale sous la forme de comprimés dans lesquels un extrait aqueux ou hydro-alcoolique de safran a été incorporé. La dose utilisée est en général égale à 30 mg de safran apporté en une ou deux prises par jour.

Une étude publiée en 2005 réalisée sur 40 personnes contre un placebo⁽³⁾ a permis de mettre en évidence que le safran diminue l'intensité du stress mesuré dans le groupe ayant reçu le safran (30 mg / jour) par rapport à celui ayant reçu le placebo. L'influence du safran est significative dès la première semaine de traitement et l'amélioration est continue pendant les 6 semaines de l'essai.

L'intensité du stress mesurée sur l'échelle de Hamilton passe d'une valeur moyenne égale à 23 au début de



l'expérimentation, à environ 10 à la fin des 6 semaines. Dans le même temps, les personnes du groupe ayant reçu le placebo ont encore un score moyen égal à 18.

Le Safran et le Stress

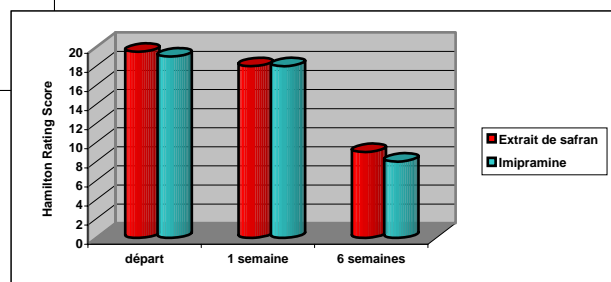
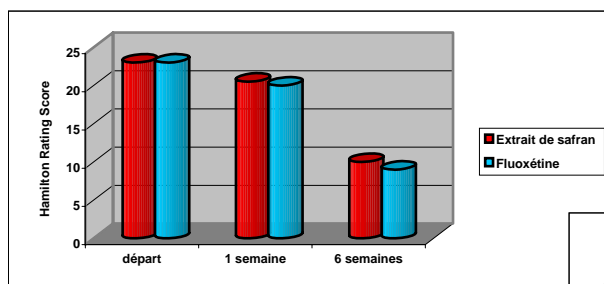


Le safran, un ingrédient actif pour lutter contre le stress

Utilisant la même méthode d'évaluation de l'intensité du stress, il a ensuite été montré que l'extrait de safran exerce des effets comparables à deux molécules actives d'anti-dépresseurs pharmaceutiques, l'imipramine⁽⁴⁾ et la fluoxétine⁽⁵⁾. La fluoxétine est le principe actif du Prozac[®], elle agit en inhibant la recapture de la sérotonine.

Ces deux essais ont été menés pendant 6 semaines respectivement sur un total de 30 personnes pour l'essai contre l'imipramine, et 40 personnes pour celui contre la fluoxétine. Tous les deux ont été menés en double aveugle, les personnes ayant été réparties au hasard.

Les groupes traités au safran ont reçu une quantité de 30 mg par jour sous la forme d'un comprimé. L'imipramine a été administrée à 100 mg / jour et la fluoxétine à 20 mg / jour.



Le Safran et le Stress



Le safran, un ingrédient actif pour lutter contre le stress

Dans les deux cas, les traitements ont conduit à une amélioration de l'intensité du stress mesurée sur l'échelle de Hamilton, aucune différence significative n'a pu être mise en évidence entre le safran et les antidépresseurs.

L'amélioration liée à la prise du safran peut être mesurée dès la première semaine du traitement.

Dans le cadre de ces 3 études cliniques (contre placebo, imipramine ou fluoxétine), aucun effet secondaire significatif n'a été rapporté pour le safran. L'apparition d'une sudation excessive et d'une sensation de bouche sèche a été rapportée dans le cas du traitement par l'imipramine.

Deux publications récentes viennent renforcer ces résultats positifs obtenus sur l'homme. Des essais ont été réalisés à partir d'un extrait hydroalcoolique de pétales du *Crocus sativus* sur des personnes sélectionnées selon les mêmes critères que dans les études précédentes (dépression légère mesurée sur l'échelle dite de Hamilton).

La première étude publiée en 2006 par Moshiri et al ⁽⁵⁾ a été menée en double-aveugle contre un placebo sur une population de 40 personnes pendant 6 semaines. L'extrait de pétales a été administré au groupe traité à raison 30 mg d'extrait par jour sous la forme de 2 comprimés contenant 15 mg d'extrait pris le matin et le soir.

La mesure de l'intensité du stress montre une amélioration dès la première semaine de traitement dans le groupe recevant

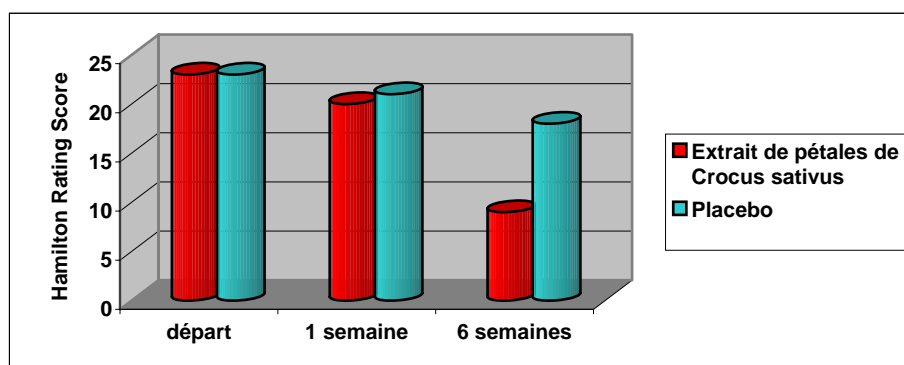
Le Safran et le Stress



Le safran, un ingrédient actif pour lutter contre le stress

l'extrait végétal tandis que l'amélioration n'est pas significative dans le groupe recevant le placebo. La diminution du score mesurant l'intensité du stress subi se poursuit jusqu'à la fin du traitement pour atteindre une valeur de 9 sur l'échelle de Hamilton au bout des 6 semaines de l'étude. Au même moment, les personnes ayant reçu le placebo présentent un score moyen de 18 à l'issue des tests.

L'extrait de pétales de *Crocus sativus* s'avère significativement plus efficace que le placebo et agit plus rapidement. Aucun effet secondaire n'a été mis en évidence.



Cette étude réalisée contre un placebo a été complétée en 2007 par un travail comparant les effets de l'extrait de pétales du *Crocus sativus* à ceux de la fluoxétine⁽⁶⁾. Cette dernière étude rendue publique en 2007 a été menée pendant 8 semaines sur une population de 40 personnes présentant un score moyen de 22 sur l'échelle de Hamilton.

Le Safran et le Stress



Le safran, un ingrédient actif pour lutter contre le stress

Les principes actifs ont été administrés en double-aveugle par voie orale aux deux groupes de personnes sous la forme de comprimés pris le matin et le soir, soit au total 30 mg d'extrait de pétales de *Crocus sativus* ou 20 mg de fluoxétine par jour.

Les résultats obtenus confirment ceux des études antérieures à savoir des effets positifs et identiques pour les deux substances vis à vis de l'intensité des symptômes du stress. Ces effets sont significatifs dès la première semaine de traitement, le score obtenu au bout des 8 semaines de l'essai est d'environ 10 sur l'échelle de Hamilton dans les deux groupes. Il n'y a pas de différence significative entre les résultats des deux traitements. Aucun effet secondaire significatif n'a été rapporté.



Les études sur l'animal : stress, apprentissage et mémoire.

De nombreux travaux ont été et sont encore réalisés chez l'animal afin de mieux comprendre les effets et les mécanismes d'action du safran sur le système nerveux.

Il a été montré qu'un extrait de safran permet de diminuer l'altération induite par l'éthanol sur les performances d'apprentissage et de mémorisation chez la souris. En revanche, le même extrait reste sans effets lorsqu'il est apporté à des souris n'ayant pas été exposées au préalable à l'éthanol.

Le Safran et le Stress



Le safran, un ingrédient actif pour lutter contre le stress

La même publication rapporte un léger effet sédatif de l'extrait qui pourrait être relié à des propriétés calmantes intervenant dans la lutte contre le stress⁽⁸⁾. Ces résultats soulignent l'intérêt de l'utilisation de l'extrait de safran lorsque les performances du système nerveux sont altérées.

Dans une revue bibliographique datée de l'année 2000, Abe et al⁽⁹⁾ apportent quelques précisions sur le mode d'action de l'extrait de safran, notamment en ce qui concerne la mémoire.

La potentialisation à long terme est un mécanisme cellulaire qui permet d'amplifier l'efficacité du transfert des influx nerveux au niveau des synapses. Ce mécanisme serait à la base de la mémorisation. Il est particulièrement actif dans une zone du cerveau impliquée directement dans la mémoire, l'hippocampe.

Il a été montré chez le rat que le safran agit sur le système nerveux central en protégeant le mécanisme de potentialisation à long terme dans l'hippocampe face aux altérations induites par l'éthanol. Cet effet protecteur a été retrouvé aussi bien par injection de l'extrait de safran qu'après une prise orale de l'extrait.

Ces observations prouvent que les composants du safran agissent directement sur les mécanismes biologiques du fonctionnement du système nerveux. Elles montrent aussi que ces principes actifs sont disponibles après un apport par voie orale, par exemple sous la forme d'un complément alimentaire.

Le Safran et le Stress



Le safran, un ingrédient actif pour lutter contre le stress

Enfin, les résultats d'un travail réalisé chez la souris montrent que plusieurs des constituants du safran sont impliqués dans les effets mesurés sur le comportement des animaux. Le travail de Hosseinzadeh⁽¹⁰⁾ et al met en évidence l'implication de la crocine et du safranal dans les effets d'un extrait hydro-alcoolique de safran.

Par comparaison avec les résultats obtenus en présence d'imipramine ou de fluoxétine dont les mécanismes biochimiques sont parfaitement connus, les auteurs avancent l'hypothèse d'une activité de la crocine liée à son action sur la recapture des neurotransmetteurs dopamine et norépinéphrine. Le safranal agirait lui en inhibant la recapture de la sérotonine au niveau des synapses nerveuses.



Propriétés du safran mesurées *in vitro*.

De nombreuses études sur les propriétés du safran sont menées *in vitro*, puis confirmées sur des modèles cellulaires ou animaux.

Les synthèses bibliographiques d'Abdullaev et al en 2004⁽¹¹⁾ et de Schmidt et al en 2007⁽¹²⁾ permettent d'avoir une vision exhaustive de ces nombreuses activités qui viennent bien souvent confirmer les usages fait du safran dans les pharmacopées traditionnelles.

Le Safran et le Stress



Le safran, un ingrédient actif pour lutter contre le stress

Parmi toutes ces activités, le pouvoir antioxydant est en rapport direct avec les effets du safran sur le système nerveux. Il est en effet reconnu que le tissu nerveux présente une sensibilité particulière à l'oxydation en raison de sa richesse en acides gras polyinsaturés et de son apport en oxygène élevé et vital. Des conditions pathologiques s'accompagnent bien souvent de phénomènes oxydatifs qui sont à l'origine ou viennent amplifier les altérations.

Un travail de Papandreou et al en 2006⁽¹³⁾ vient illustrer les propriétés antioxydantes du safran et de deux de ses constituants principaux : la crocine et le safranal.

En se basant sur les résultats obtenus à l'aide de deux tests *in vitro* reconnus, le test TEAC (*Trolox equivalent antioxidant capacity*) et le test FRAP (*Ferric Reducing Antioxidant Power*), les auteurs montrent que le safran possède un pouvoir antioxydant supérieur à celui de la carotte et de la tomate. Dans ces conditions, la crocine s'avère plus antioxydante que le safranal.

Appliqué sur des cellules nerveuses en culture, la crocine protège les neurones contre le stress oxydatif induit par une privation de sérum et de glucose⁽¹⁴⁾. Dans les conditions utilisées, une concentration de 10 μ M de crocine diminue l'oxydation membranaire des cellules et restaure en partie l'activité SOD. La protection apportée par l'alpha-tocophérol utilisé comme antioxydant de référence s'avère moins efficace.

Le Safran et le Stress



Le safran, un ingrédient actif pour lutter contre le stress

Un modèle d'étude du stress oxydatif dans le système nerveux central est celui de l'ischémie-reperfusion. Le retour de l'oxygène après une période d'anoxie entraîne une production élevée de radicaux libres à laquelle les défenses cellulaires physiologiques, diminuées par la période d'anoxie, ne peuvent faire face. Il s'en suit des altérations d'origine oxydative dans les cellules nerveuses.

Chez le rat, une injection intrapéritonéale de safranal permet de diminuer de façon dose-dépendante l'intensité de l'oxydation après ischémie-reperfusion dans la zone de l'hippocampe, cette zone particulièrement impliquée dans la mémoire⁽¹⁵⁾.



Toxicité et allergénicité du safran.

La toxicité du safran administré par voie orale est faible. La LD₅₀ (dose létale à 50%) mesurée chez l'animal est de 20,7 g / kg⁽¹¹⁾, très en dessous des doses mises en œuvre pour obtenir des effets sur le stress chez l'homme.

L'ingestion de safran est déconseillée aux femmes enceintes à cause de sa capacité à provoquer des contractions utérines.

Le safran ne fait pas partie de la liste des substances considérées comme allergènes et officialisées par l'union européenne dans ses directives 2003/89/CE et 2006/142/CE. Son allergénicité est considérée comme négligeable ou nulle⁽¹¹⁾.



Conclusions

Les extraits du safran exercent leur activité directement au niveau du système nerveux central, une activité qui est retrouvée après un apport par voie alimentaire.

Administrés à une dose de 30 mg par jour chez l'adulte en état de stress, les extraits issus du safran ou des pétales du *Crocus sativus* permettent de diminuer l'intensité du stress avec la même efficacité que les molécules utilisées actuellement pour lutter contre les dépressions.

Leur action positive est mesurable dès la première semaine de traitement.

Les extraits du safran ne montrent pas d'effets secondaires indésirables après 8 semaines de traitement.

Le Safran et le Stress



Green Plants Extracts

Saffron' *Extr*

Participe, stimule et favorise l'équilibre émotionnel.

Saffron' *Extr* est préparé par extraction hydro-éthanolique à partir de stigmates de safran rouge de première qualité. La qualité et la conformité de **Saffron' *Extr*** sont établies au delà des exigences de la norme ISO 3632-2. Il s'agit d'un extrait de safran pur, titré en actifs.

La gamme **Saffron' *Extr*** est spécialement développée pour l'ensemble des applications du marché.

Elle comporte :

- un extrait liquide pour applications en milieu aqueux.
- un extrait liquide liposoluble.
- un extrait en poudre pour incorporation dans les formes sèches.

Alimentarité, étiquetage :

Saffron' *Extr* peut être formulé dans les compléments alimentaires selon les règles définies dans l'article 15 du décret n°2006-352 du 20 mars 2006.

Saffron' *Extr* peut être déclaré comme " extrait de safran " ou " extrait liquide de safran ".

Le Safran et le Stress



Green Plants Extracts

Saffron' *Extr*

Participe, stimule et favorise l'équilibre émotionnel.

Dosage et durée du traitement :

En accord avec les résultats obtenus dans lors des études cliniques, **Saffron'Extr** doit être formulé pour apporter une dose journalière de 30 mg d'extrait de safran. Cet apport peut être réalisé en une prise unique ou en deux prises journalières de 15 mg chacune.

Un traitement d'une durée minimale de 4 à 6 semaines est recommandé.

Allégations santé :

Saffron'Extr fait l'objet d'un dossier de demande d'allégation santé déposé en 2007 auprès de la DGCCRF et actuellement en cours d'instruction.

"Participe, stimule et favorise l'équilibre émotionnel".

Conformément à la réglementation, l'utilisation de cette allégation est possible pendant la période d'instruction.

Le Safran et le Stress



Références bibliographiques

- (1) Ferrence S.C., Bendersky G. Therapy with Saffron and the Goddess at Thera. *Perspectives in Biology and Medicine*, 47 n°2 (2004) 199-226.
- (2) Abdullaev F.I. Cancer chemopreventive and tumoricidal properties of saffron (*Crocus sativus* L.). *Experimental Biology and Medicine*, 227 n°1 (2002) 20-25.
- (3) Akhondzadeh S. et al. *Crocus sativus* L. in the treatment of mild to moderate depression : a double-blind, randomized and placebo-controlled trial. *Phytotherapy Research*, 19 (2005) 148-151.
- (4) Akhondzadeh S. et al. Comparison of *Crocus sativus* L. and imipramine in the treatment of mild to moderate depression : a pilot double-blind randomized trial [ISRCTN45683816]. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 4 (2004) 12-16.
- (5) Noorbala A.A. et al. Hydro-alcoholic extract of *Crocus sativus* L. versus fluoxetine in the treatment of mild to moderate depression : a double-blind, randomized pilot trial. *Journal of Ethnopharmacology*, 97 (2005) 281-284.
- (6) Moshiri E. et al. *Crocus sativus* L. (petal) in the treatment of mild-to-moderate depression : a double-blind, randomized and placebo-controlled trial. *Phytomedicine*, 13 (2006) 607-611.
- (7) Basti A.A. et al. Comparison of petal of *Crocus sativus* L. and fluoxetine in the treatment of depressed outpatients : a pilot double-blind randomized trial. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 31 (2007) 439-442.
- (8) Zhang Y. et al. Effects of *Crocus sativus* L. on the ethanol-induced impairment of passive avoidance performances in mice. *Biological and Pharmacological Bulletin*, 17 n°2 (1994) 217-221.
- (9) Abe K. et al. Effects of saffron extract and its constituent crocin on learning behaviour and long-term potentiation. *Phytotherapy Research*, 14 (2000) 149-152.
- (10) Hosseinzadeh H. et al. Antidepressant effect of *Crocus sativus* L. stigma extracts and their constituents, crocin and safranal, in mice. *Acta Horticulturae*, 650 (2004) 435-445.
- (11) Abdullaev F.I. et al. Biomedical properties of saffron and its potential use in cancer therapy and chemoprevention trials. *Cancer Detection and Prevention*, 28 (2004) 426-432.

Le Safran et le Stress



Références bibliographiques

- (12) Schmidt M. et al. Saffron in phytotherapy : pharmacology and clinical uses. Wiener Medizinische Wochenschrift, 157 n°13-14 (2007) 315-319.
- (13) Papandreou M. et al. Inhibitory activity on amyloid- β aggregation and antioxidant properties of *Crocus sativus* stigmas extract and its crocin constituents. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 54 (2006) 8762-8768.
- (14) Ochiai T. et al. Crocin prevents the death of rat pheochromocytoma (PC-12) cells by its antioxydant effects stronger than those of α -tocopherol. Neuroscience Letters, 362 (2004) 61-64.
- (15) Hosseinzadeh H. et al. Safranal, a constituent of *Crocus sativus* (saffron), attenuated cerebral ischemia induced oxidative damage in rat hippocampus. Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, 8 n°3 (2005) 394-399.



Green Plants Extracts

Green Plants Extracts

34 bis rue Michelet
92600 Asnières sur Seine
France

www.gpe-web.com

Saffron' Extr.

participe, stimule et favorise l'équilibre émotionnel.

Tel / Phone : +33 147 336 669 / j.danthenaise@gpe-web.com