

ANNÉE 2019

N°

THÈSE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Thérèse JULG-HENRY

Présentée et soutenue publiquement le 21 octobre 2019

**Utilisations du *Griffonia simplicifolia* et du 5-hydroxytryptophane
dans la prise en charge de la dépression**

Président : Pr Sylvie PIESARD, Professeur de Chimie
Thérapeutique, Praticien Hospitalier

Membres du jury : Pr Olivier GROVEL, Professeur de Pharmacognosie
Dr Bruno FERRY, Praticien Hospitalier

REMERCIEMENTS

À Madame le Professeur Sylvie Piessard,

Professeur de Chimie Thérapeutique à la Faculté de Pharmacie de Nantes et Praticien Hospitalier au Centre Hospitalo-Universitaire de Nantes, pour avoir accepté de présider le jury de cette thèse. Soyez assurée de toute ma reconnaissance.

À Monsieur le Professeur Olivier Grovel,

Professeur de Pharmacognosie à la Faculté de Pharmacie de Nantes, pour avoir dirigé cette thèse. Je vous remercie de m'avoir accompagnée, avec tact, bienveillance et exigence, tout au long de ce travail.

À Monsieur le Docteur Bruno Ferry,

Praticien Hospitalier en Psychiatrie au Centre Hospitalier de Saint Nazaire, pour avoir accepté de faire parti du jury de ce travail. Merci à toi et à Hombeline de vous être rendu disponible pour être présents aujourd'hui.

À l'équipe de la pharmacie de Toutes-Aides, à Nantes,

Pour m'avoir accueillie pour mon stage de sixième année.

À mes parents,

Pour m'avoir accompagnée tout au long de mes études, permis d'étudier dans les meilleures conditions. Merci de m'avoir régulièrement accueilli à la maison ces derniers mois pour vous occuper d'Ambroise et me permettre de terminer ce travail !

À ma marraine, Céline,

Pour m'avoir donné envie de faire des études de pharmacie.

À mon époux, François,

Pour m'avoir soutenue et encouragée durant ce travail. Merci pour ta patience, tes multiples relectures !

À notre petit Ambroise,

Qui a fait irruption dans notre vie il y a 10 mois et demi ! Merci pour tout le bonheur que tu nous apportes depuis que tu es là !

TABLE DES MATIERES

TABLE DES ILLUSTRATIONS	8
TABLE DES TABLEAUX	9
ABREVIATIONS	10
INTRODUCTION	12
PARTIE I : LA DEPRESSION	14
1 DEFINITION	15
2 DIAGNOSTIC CLINIQUE	15
3 ETIOLOGIE DE LA DEPRESSION	16
3.1 HYPOTHESE MONOAMINERGIQUE	17
3.1.1 La 5-HT	18
3.1.1.1 Localisation	18
3.1.1.2 Biosynthèse	18
3.1.1.3 Catabolisme	19
3.1.1.4 Recapture	19
3.1.1.5 Récepteurs de la 5-HT	19
3.1.1.6 Fonctions	20
3.1.2 La NA	21
3.1.2.1 Localisation	21
3.1.2.2 Biosynthèse	22
3.1.2.3 Catabolisme	22
3.1.2.4 Recapture	23
3.1.2.5 Récepteurs de la NA	24
3.1.2.6 Rôle de la NA	24
3.1.3 La DA	24
3.1.3.1 Localisation et fonction	25
3.1.3.2 Biosynthèse	25
3.1.3.3 Catabolisme	26
3.1.3.4 Recapture	26
3.1.3.5 Récepteurs de la DA	26

3.1.4	Interactions monoaminergiques	26
3.2	HYPOTHESE DES RECEPTEURS MONOAMINERGIQUES.....	28
3.3	NEUROGENESE ET NEUROPLASTICITE	28
3.4	DEPRESSION ET SYSTEME IMMUNITAIRE	29
3.5	GENES DE VULNERABILITE.....	31
4	PRISE EN CHARGE DE LA DEPRESSION	32
4.1	LES ANTIDEPRESSEURS.....	32
4.1.1	Les antidépresseurs tricycliques ou imipraminiques et apparentés	32
4.1.2	Antidépresseurs tétracycliques.....	33
4.1.3	Les inhibiteurs de la monoamine oxydase.....	34
4.1.4	Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la 5-HT.....	35
4.1.5	Les inhibiteurs de la recapture de la 5-HT et de la NA	37
4.1.6	L'agomélatine	38
4.1.7	La vortioxétine	39
4.1.8	Stratégies thérapeutiques	40
4.2	STIMULATION CEREBRALE.....	43
4.2.1	La psychothérapie	43
4.2.2	L'électroconvulsivothérapie.....	44
4.2.3	La stimulation magnétique transcrânienne	44
4.3	LA PHYTOTHERAPIE	45
<u>PARTIE II : LE 5-HTP</u>		48
1	GENERALITES	49
2	DU TRYPTOPHANE A LA 5-HT, BASES PHARMACOLOGIQUES.....	49
2.1	LE TRYPTOPHANE.....	50
2.1.1	Généralités	50
2.1.2	Apports dans l'alimentation.....	50
2.1.3	Métabolisme du tryptophane	50
2.1.3.1	Synthèse de protéines	51
2.1.3.2	Voie métabolique de la kynurénine.....	51
2.1.3.3	Synthèse du 5-HTP à partir du tryptophane	51
2.1.3.4	Métabolisme du 5-HTP en 5-HT.....	52
2.1.3.5	Transport à travers la barrière hémato-encéphalique	52
2.1.3.6	Paramètres influant le métabolisme du tryptophane	52
2.2	LE 5-HTP	53
2.2.1	Généralités	53
2.2.2	Absorption et biodisponibilité	53

2.2.3	Métabolisme.....	54
3	LE 5-HTP DANS LE TRAITEMENT DE LA DEPRESSION	54
3.1	ÉTUDES OUVERTES.....	54
3.2	ÉTUDES EN DOUBLE-AVEUGLE.....	55
3.3	CONCLUSION.....	56
4	AUTRES UTILISATIONS DU 5-HTP.....	56
4.1	SYNDROME DES MYOCLONIES POST-ANOXIQUES.....	57
4.2	ANXIETE ET TROUBLES PANIQUES.....	57
4.3	PERTE DE POIDS.....	58
4.4	MIGRAINE.....	58
4.5	SOMMEIL.....	59
4.6	FIBROMYALGIE.....	59
4.7	MALADIE DE PARKINSON.....	60
5	TOXICITE.....	61
5.1	SYNDROME SEROTONINERGIQUE.....	61
5.1.1	Etiologie.....	61
5.1.2	Clinique.....	62
5.1.3	Diagnostic.....	63
5.1.4	Prise en charge.....	65
5.2	SYNDROME EOSINOPHILIE-MYALGIE.....	65
5.1	AUTRES EFFETS SECONDAIRES.....	66
6	CONTRE-INDICATIONS.....	67
7	PRECAUTIONS D'EMPLOI.....	67
8	INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES.....	68
8	REGLEMENTATION DE LA COMMERCIALISATION DU 5-HTP.....	68
9	CONCLUSION.....	70
<u>PARTIE III : LE <i>GRIFFONIA SIMPLICIFOLIA</i>.....</u>		<u>71</u>
1	GENERALITES.....	72
1.1	SYNONYMES.....	73
1.2	USAGE TRADITIONNEL DE <i>GRIFFONIA SIMPLICIFOLIA</i>	73
1.3	UTILISATION DE <i>GRIFFONIA SIMPLICIFOLIA</i> EN TANT QUE COMPLEMENT ALIMENTAIRE.....	74
2	CARACTERISTIQUES BOTANIQUES.....	74
2.1	CLASSIFICATION.....	74
2.1.1	Embranchement : Spermaphytes.....	75
2.1.2	Sous-embranchement : Angiospermes.....	75
2.1.3	Classes : Eudicotylédones.....	75

2.1.4	Sous-classe des Superrosidées, Rosidées et Eurosidiées I	76
2.1.5	Ordre des Fabales	76
2.1.6	Famille des Fabacées	76
2.1.7	Sous-famille des Cercidoïdées	77
2.1.8	Genre <i>Griffonia</i>	77
2.2	<i>GRIFFONIA SIMPLICIFOLIA</i>	78
2.2.1	Description botanique	78
2.2.1.1	Caractéristiques générales	78
2.2.1.2	La feuille	78
2.2.1.3	La fleur	79
2.2.1.4	Fruit et graine	79
3	COMPOSITION CHIMIQUE DE LA GRAINE DE <i>GRIFFONIA SIMPLICIFOLIA</i>	79
3.1	5-HTP	80
3.2	LITHOSPERMOSIDE, OU GRIFFONINE	81
3.3	GRIFFONILIDE	82
3.4	LES ALCALOÏDES	82
3.4.1	Hyrtioerectine B	83
3.4.2	3-carboxy-6-hydroxy- β -carboline	83
3.4.3	Hyrtiosulawesine	83
3.4.4	5-hydroxyindole-3-carbaldéhyde	83
3.4.5	5-hydroxy-3-(2-hydroxyethyl)indole	83
3.4.6	Trigonelline	84
3.4.7	5-HT	84
3.5	LES LECTINES	84
3.5.1	GS I	85
3.5.2	GS II	85
3.5.3	GS III	85
3.5.4	GS IV	86
4	COMPLEMENTS ALIMENTAIRES A BASE DE <i>GRIFFONIA SIMPLICIFOLIA</i>	86
4.1	COMPLEMENTS ALIMENTAIRES COMMERCIALISES	87
4.1.1	Préparations de la plante	87
4.1.2	Compléments alimentaires à base de <i>Griffonia simplicifolia</i> seul	88
4.1.2.1	Arkogélule « <i>Griffonia</i> – Equilibre du système nerveux »	88
4.1.2.2	Phytoclassics « <i>Griffonia</i> – Stress, sommeil »	89
4.1.2.3	Phytofficine « <i>Griffonia</i> ⁺ »	89
4.1.2.4	Phytoprevent « <i>Griffonia</i> »	90
4.1.2.5	Nutrivie « <i>Griffonia simplicifolia</i> »	91

4.1.2.6	Santane « <i>Griffonia</i> »	92
4.1.2.7	Nat & form « <i>Griffonia</i> »	93
4.1.2.8	Oemine « Stress »	93
4.1.2.9	Comparaison des différents produits disponibles.....	94
4.1.3	Compléments alimentaires à base de <i>Griffonia simplicifolia</i> associé à d'autres plantes ou principes actifs	95
4.2	BASES PHARMACOLOGIQUES ET CLINIQUES DE L'USAGE DE <i>GRIFFONIA SIMPLICIFOLIA</i>	96
4.3	EFFETS SECONDAIRES, PRECAUTIONS D'EMPLOI ET CONTRE-INDICATIONS DU <i>GRIFFONIA SIMPLICIFOLIA</i> 99	
5	DELIVRANCE A L'OFFICINE DE COMPLEMENTS ALIMENTAIRES A BASE DE <i>GRIFFONIA SIMPLICIFOLIA</i>	100
CONCLUSION.....		102
BIBLIOGRAPHIE.....		104
SITES CONSULTES :.....		114

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Hypothèse monoaminergique de la dépression (d'après Stahl, 2015)	17
Figure 2 : Structure de la 5-HT.....	18
Figure 3 : Biosynthèse et métabolisme de la 5-HT.....	19
Figure 4 : Structure de la NA.....	21
Figure 5 : Biosynthèse et métabolisme de la NA.....	23
Figure 6 : Structure de la DA.....	25
Figure 7 : Régulation biochimique de la biodisponibilité du tryptophane (d'après Turner et al., 2005)	53
Figure 8 : Structure du 5-HTP	53
Figure 9 : Algorithme décisionnel du syndrome sérotoninergique (d'après Dunkley et al., 2003).....	64
Figure 10 : Répartition géographique de <i>Griffonia simplicifolia</i> (d'après Schmeltzer et al., 2008).....	72
Figure 11 : <i>Griffonia simplicifolia</i> (d'après www.my-pharma.info/).....	73
Figure 12 : Planche botanique de <i>Griffonia simplicifolia</i> (d'après Schmeltzer et al., 2008)	78
Figure 13 : Graines séchées de <i>Griffonia simplicifolia</i> (d'après https://prota4u.org/).....	79
Figure 14 : Structure des métabolites retrouvés dans la graine de <i>Griffonia simplicifolia</i>	80
Figure 15 : Arkogélules <i>Griffonia</i> du laboratoire Arkopharma.....	88
Figure 16 : Phytoclassic <i>Griffonia</i> du laboratoire S.I.D. nutrition	89
Figure 17 : Phytofficine <i>Griffonia+</i> du laboratoire Bioexpress	90
Figure 18 : Phytostandard <i>Griffonia</i> du laboratoire Pilèje.....	91
Figure 19 : EPS <i>Griffonia simplicifolia</i> du laboratoire Pilèje.....	91
Figure 20 : Nutrivie <i>Griffonia simplicifolia</i> par le laboratoire Abiocom.....	92
Figure 21 : <i>Griffonia</i> Santane du laboratoire Iphym.....	93
Figure 22 : <i>Griffonia</i> Nat & Form du laboratoire Atlantic nature.....	93
Figure 23 : <i>Griffonia</i> Oemine du laboratoire Phytolab	94

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Molécules incriminées dans le syndrome sérotoninergique et mécanisme d'action (d'après Jurek et al., 2019).....	62
Tableau 2 : Critères diagnostiques du syndrome sérotoninergique (d'après Radomski et al., 2000)	64
Tableau 3 : Comparaison des doses journalières en <i>Griffonia</i> et 5-HTP dans différentes marques de compléments alimentaires.....	95

ABREVIATIONS

5-HTP : 5-hydroxytryptophane

5-HIAA : acide 5-hydroxy-indol-acétique

5-HT : sérotonine

AD3C : antidépresseur tricycliques

AD4C : antidépresseur tétracycliques

AFSSA : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSES : L'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de santé

APG : *Angiosperm Phylogeny Group*

BDNF : *brain-derived neurotrophic factor*

CIM : Classification Internationale des Maladies

COMT : catéchol-O-méthyl transférase

DGCCRF : Direction Générale de la Concurrence, Consommation et Répression des Fraudes

DSM : *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*

DOPAC : acide dihydroxyphénylacétique

ECT : électroconvulsivothérapie

EFSA : *European food safety authority*

EMA : Agence Européenne du Médicament

FDA : *Food and Drug Administration*

HAM-D : *Hamilton Depression*

HHS : hypothalamo-hypophyso-surrénalien

HVA : acide homovanillique

IDO : indoleamine-2,3-dioxygénase

IFN : interféron

IL : interleukine

IMAO : inhibiteur de la monoamine-oxydase

IRSNA : inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline

ISRS : inhibiteur sélectifs de la recapture de la sérotonine

MAO : monoamine-oxydase

MHPG : 3-méthoxy-4-hydroxy-phenyléthylèneglycol

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

SEM : syndrome éosinophilie-myalgie

SNC : système nerveux central

SNP : système nerveux périphérique

T3 : triiodothyronine

TDO : tryptophane 2,3-dioxygénase

TMS : stimulation magnétique transcrânienne

TPH : tryptophane-hydroxylase

VMA : acide vanillylmandélique

INTRODUCTION

Le marché des compléments alimentaires est en pleine expansion. De plus en plus de Français en consomment pour palier à des déficiences ou augmenter leurs apports nutritionnels afin d'améliorer certaines fonctions physiologiques. D'après le Syndicat national des compléments alimentaires (Synadiet), les pharmacies sont le premier circuit de distribution des compléments alimentaires, avec 52 % des parts de marché¹. Le chiffre d'affaires des compléments alimentaires en pharmacie a augmenté entre 2018 et 2019 de 3,4 %. Les compléments alimentaires sont principalement utilisés pour répondre aux problèmes de digestion, de stress, d'humeur, de sommeil, de vitalité, de minceur, d'articulations, des voies respiratoires, pour la beauté, la vision, le confort urinaire, la circulation, la santé de la femme, les défenses immunitaires, les solaires, la mémoire, la concentration et l'équilibre. En 2018, les compléments alimentaires indiqués dans la digestion, dans l'humeur, le sommeil et le stress, ainsi que dans la vitalité représentent à eux seuls 51 % des parts du marché en pharmacie.

Les plantes occupent une place très importante dans le marché des compléments alimentaires puisque 64 % d'entre eux contiennent au moins une plante². En effet, les bienfaits pour la santé conférés par les plantes sont connus de tous temps et les patients sont de plus en plus à la recherche de moyens naturels pour améliorer leur santé.

D'après l'Inserm, une personne sur cinq a souffert ou souffrira de dépression au cours de sa vie³. Des alternatives plus douces et naturelles que les médicaments antidépresseurs sont recherchées pour prendre en charge ce type de troubles, notamment lorsqu'il s'agit d'une dépression légère ou transitoire. Des compléments alimentaires sont proposés afin de répondre à cette demande.

Dans cette thèse, nous étudierons une plante africaine, *Griffonia simplicifolia*, qui entre dans la composition de nombreux compléments alimentaires et est arrivée sur le

¹ http://www.synadiet.org/sites/default/files/page/files/chiffres_cles_2018_0.pdf consulté le 5 août 2019.

² http://www.synadiet.org/sites/default/files/page/files/observatoire_des_complrmnts_alimentaires_synadiet.pdf consulté le 5 août 2019.

³ <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/depression> consulté le 5 août 2019.

marché européen depuis quelques années. La graine de cette plante contient une importante concentration en 5-hydroxytryptophane (5-HTP), précurseur de la sérotonine (5-HT), ce qui lui conférerait des propriétés justifiant son utilisation dans la prise en charge de la dépression.

Ce travail de thèse nous amène à nous poser les problématiques suivantes :

La plante Griffonia simplicifolia et le 5-HTP ont-ils leur place dans le traitement de la dépression ? Sont-ils réellement efficaces et sans dangers ? Le statut de complément alimentaire est-il approprié pour ces composés ?

Cette thèse repose sur trois grandes parties. Dans la première nous rappellerons les critères diagnostiques de la dépression, les hypothèses actuelles de son étiologie, ainsi que sa prise en charge. Nous étudierons en deuxième partie le 5-HTP, en commençant par effectuer un rappel de la synthèse de la 5-HT, nous verrons ensuite en quoi le 5-HTP peut être utilisé dans le traitement de la dépression ainsi que son efficacité pour d'autres pathologies. Nous évoquerons sa toxicité et la réglementation de son utilisation. Dans la dernière partie, nous nous intéresserons à la plante *Griffonia simplicifolia*. Nous développerons ses caractéristiques botaniques et la composition phytochimique de la graine. Puis nous aborderons le sujet des compléments alimentaires à base de *Griffonia simplicifolia*, et leurs revendications et allégations. Enfin nous verrons quelle est l'attitude à adopter lors de la délivrance de ces compléments alimentaires en officine.

PARTIE I :

LA DEPRESSION

1 Définition

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), la « *dépression constitue un trouble mental courant, caractérisé par la tristesse, la perte d'intérêt ou de plaisir, des sentiments de culpabilité ou de faible estime de soi, des troubles du sommeil ou de l'appétit, d'une sensation de fatigue et d'un manque de concentration* »⁴. La dépression concerne plus de 300 millions de personnes dans le monde. En France 19 % des français de 15 à 75 ans ont vécu ou vivront un épisode dépressif. La dépression touche deux fois plus les femmes, et est la cause de 70 % des suicides, soit 560 000 cas par an⁵. Sans traitement, un premier épisode peut se résoudre en six à douze mois, mais on observe un taux de rechute dans 50 à 80 % des cas dans les cinq ans. Les traitements vont permettre de traiter les symptômes mais aussi de diminuer ce risque de récurrences⁶.

2 Diagnostic clinique

Selon les recommandations de la HAS (HAS, 2017), afin d'établir le diagnostic d'épisode dépressif caractérisé, ou épisode dépressif majeur, il faut retrouver au moins deux symptômes parmi les principaux, qui sont les suivants :

- humeur dépressive ;
- perte d'intérêt, abattement ;
- perte d'énergie, augmentation de la fatigabilité.

Ainsi que deux autres symptômes parmi les suivants :

- concentration et attention réduite ;
- diminution de l'estime de soi et de la confiance en soi ;
- sentiment de culpabilité et d'inutilité ;

⁴ <http://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/depression> consulté le 22 juin 2018.

⁵ <http://inpes.santepubliquefrance.fr/Barometres/barometre-sante-2010/pdf/SH-depression.pdf> consulté le 22 juin 2018.

⁶ <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/depression> consulté le 22 juin 2018.

- perspectives négatives et pessimistes pour le futur ;
- idées et comportement suicidaires ;
- troubles du sommeil ;
- perte d'appétit.

Ces symptômes doivent être présents durant au moins deux semaines, impliquer un changement de fonctionnement au niveau social, familial ou professionnel par rapport à avant, et induire une détresse significative.

Deux échelles permettent d'évaluer l'intensité de l'épisode dépressif caractérisé, celle de l'OMS, la CIM-10 (Classification Internationale des Maladies), et le DSM-5 (de l'anglais, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*). Elles reposent sur deux critères permettant de définir s'il s'agit d'un épisode dépressif léger, modéré ou sévère : le nombre de symptômes dépressifs, et le retentissement sur le mode de fonctionnement du patient,

Il est également recommandé d'évaluer le risque suicidaire, afin de prendre les mesures nécessaires (allant jusqu'à une hospitalisation). Le risque suicidaire est plus important chez les personnes âgées.

Certains troubles psychiatriques (tels que l'anxiété, la schizophrénie, les troubles bipolaires), l'usage, l'abus, la dépendance et le sevrage de certains médicaments ou de substances psychotropes, la polymédication chez la personne âgée, et certaines maladies telles que l'hypothyroïdie et les maladies neurodégénératives (Parkinson, Alzheimer) sont à prendre en compte dans le diagnostic différentiel de l'épisode dépressif majeur.

3 *Etiologie de la dépression*

La dépression a pour origine un dysfonctionnement de certains neurotransmetteurs (la 5-HT, la noradrénaline (NA) et la dopamine (DA)) (Coppen, 1967). Actuellement, l'étiologie exacte de ce dysfonctionnement est mal connue, mais plusieurs hypothèses ont été émises. Nous en verrons ici quelques unes : en premier lieu l'hypothèse monoaminergique, la plus connue, qui considère que la dépression est due à un déficit en neurotransmetteurs monoaminergiques. Une autre hypothèse suppose que la dépression serait causée par une surexpression des récepteurs monoaminergiques. On

pense aussi que la dépression peut être causée par un déficit en un facteur de croissance le *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF), responsable de la viabilité des neurones, et une suractivité de l'axe hypothalamo-hypophysé-surrénalien (HHS). De plus, nous verrons qu'il existerait une relation entre dépression et système immunitaire caractérisée par une augmentation des cytokines pro-inflammatoires chez le patient déprimé. Enfin nous pourrions voir que certains gènes prédisposeraient à la dépression.

3.1 Hypothèse monoaminergique

Il s'agit de la théorie majeure de la dépression. Selon cette théorie, la dépression serait causée par un déficit en neurotransmetteurs, la 5-HT, la NA et la DA (Figure 1). Ces trois neurotransmetteurs sont appelés amines biogènes, ou monoamines (Coppin, 1967 ; Bunney et Davis, 1965 ; Schildkraut, 1965). Nous verrons dans cette partie le métabolisme, le rôle et les récepteurs de chacun de ces neurotransmetteurs et nous verrons enfin comment ces trois neurotransmetteurs interagissent les uns avec les autres.

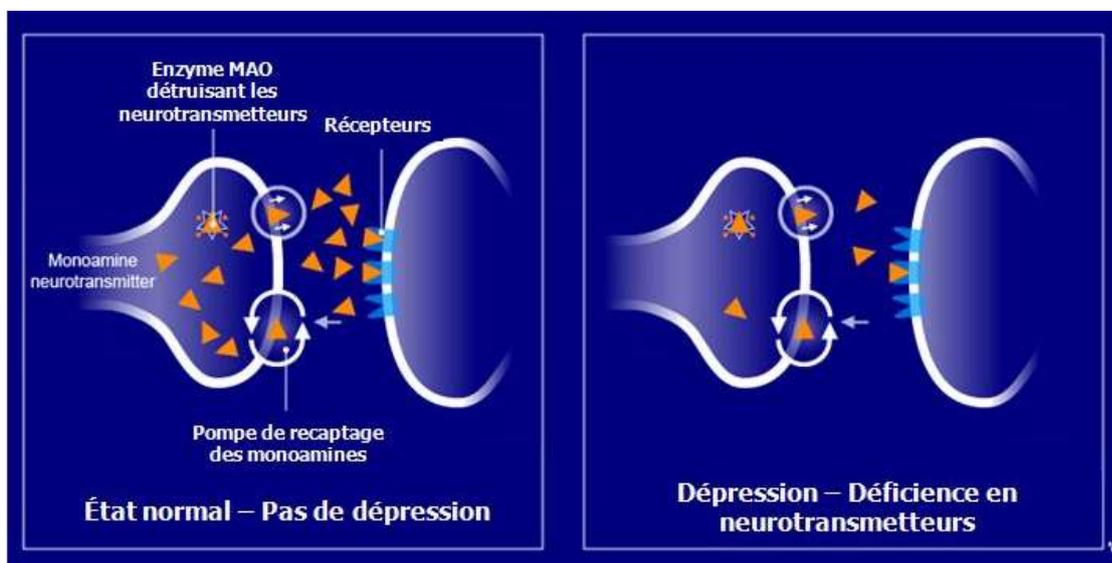


Figure 1 : Hypothèse monoaminergique de la dépression (d'après Stahl, 2015)

3.1.1 La 5-HT

La 5-HT est découverte en 1946 simultanément par deux groupes de chercheurs. Erspamer et Vialli décrivent une substance issue des cellules entérochromaffines de l'intestin qu'ils nomment entéramine, tandis que Rapport et Green isolent une substance dans le sang coagulé, la 5-HT. On découvrira ensuite qu'il s'agit en fait d'une seule et même molécule (Spreux-Varoquaux, 2012).

Également appelée 5-hydroxytryptamine, la 5-HT fait partie avec la NA et la DA des neurotransmetteurs monoaminergiques (Figure 2).

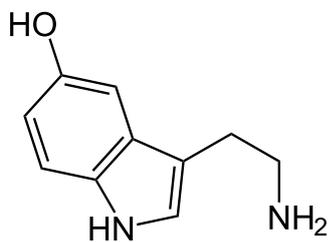


Figure 2 : Structure de la 5-HT

3.1.1.1 Localisation

La majorité de la 5-HT de l'organisme est retrouvée dans la muqueuse gastro-intestinale (80 %), mais elle est retrouvée aussi au niveau des plaquettes sanguines, ainsi qu'au niveau du système nerveux central (SNC) (Landry et Gies, 2009). Les neurones noradrénergiques ont leurs corps cellulaires dans le noyau du raphé dans le tronc cérébral, et se projettent dans tout le SNC.

3.1.1.2 Biosynthèse

La 5-HT est produite à partir d'un acide aminé le tryptophane (Stahl, 2015). Celui-ci est transporté du plasma vers le cerveau. Le tryptophane est hydroxylé par la tryptophane-hydroxylase (TPH) en 5-HTP qui est converti en 5-HT par la Aromatic L-amino acid decarboxylase. La 5-HT cytosolique est alors transportée dans les vésicules synaptiques par le transporteur VMAT2 en attendant un influx nerveux pour être libérée. Au niveau de l'épiphyse, la 5-HT peut être métabolisée en mélatonine, hormone libérée lorsque la luminosité diminue, qui est impliquée dans les rythmes circadiens.

3.1.1.3 Catabolisme

Les monoamine-oxydases (MAO) transforment la 5-HT en composés inactifs (Stahl, 2015). Deux isoformes interviennent dans le catabolisme de la 5-HT. À l'extérieur des neurones, la MAO-A détruit la 5-HT libérée, tandis que la MAO-B est retrouvée à l'intérieur du neurone. La MAO-B ayant une moins grande affinité pour la 5-HT que la MAO-A, elle ne détruit la 5-HT seulement si celle-ci est en grande concentration. Le principal métabolite de cette réaction est l'acide 5-hydroxy-indole-acétique (5-HIAA). Il est éliminé dans les urines et sert de biomarqueur afin de connaître l'activité de la 5-HT (Figure 3).

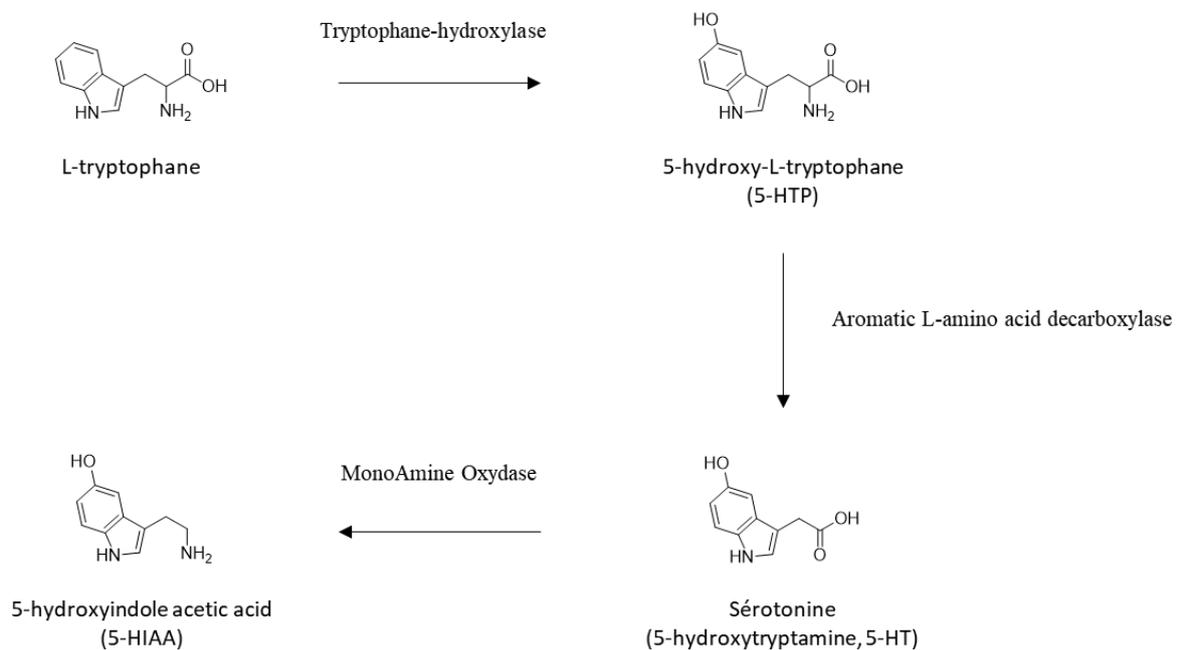


Figure 3 : Biosynthèse et métabolisme de la 5-HT.

3.1.1.4 Recapture

On retrouve au niveau présynaptique une protéine spécifique de la 5-HT, la SERT, qui peut recapter la 5-HT de l'espace synaptique pour la stocker à nouveau dans les vésicules présynaptiques (Stahl, 2015).

3.1.1.5 Récepteurs de la 5-HT

Les récepteurs à la 5-HT sont très nombreux. Ils sont regroupés en sept familles, de 5-HT₁ à 5-HT₇ (Landry et Gies, 2009). En fonction de leur localisation, la 5-HT exercera un effet excitateur ou inhibiteur.

Les récepteurs 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₄, 5-HT₅, 5-HT₆ et 5-HT₇ sont couplés aux protéines G. Les récepteurs 5-HT₃ appartiennent à la superfamille des récepteurs ionotropiques, c'est à dire que ce sont des canaux cationiques laissant passer un influx de Na⁺ et Ca²⁺ générant ainsi un potentiel d'action (Spreux-Varoquaux, 2012).

Les récepteurs sérotoninergiques sont retrouvés au niveau postsynaptique, cependant certains peuvent être somato-dendritiques et d'autres présynaptiques. Au niveau présynaptique on retrouvera les récepteurs 5-HT_{1B} et 5-HT_D où ils joueront le rôle d'autorécepteur, en ayant un rétrocontrôle négatif et diminuant donc l'exocytose de 5-HT. Les récepteurs 5-HT_{1A} et 5-HT₄ sont retrouvés au niveau postsynaptique mais aussi au niveau somato-dendritique où ils auront pour effet soit de diminuer le potentiel d'action du neurone pour le 5-HT_{1A}, soit de l'augmenter pour le 5-HT₄ (Landry et Gies, 2009 ; Stahl, 2015).

Les récepteurs 5-HT₃ et 5-HT₇ sont postsynaptiques mais vont aussi avoir un impact régulateur sur la 5-HT. Les récepteurs 5-HT₃ sont retrouvés au niveau des neurones GABAergiques inhibiteurs, qui eux-mêmes régulent la libération de 5-HT mais aussi de la DA et de NA. Lorsqu'ils sont activés, les neurones GABAergiques vont donc inhiber la libération de ces neurotransmetteurs. Les récepteurs 5-HT₇ régulent eux aussi la libération de 5-HT en inhibant sa libération lorsqu'ils sont activés (Stahl, 2015).

3.1.1.6 Fonctions

Les rôles de la 5-HT sont multiples, de par la grande diversité des récepteurs. Les ligands sélectifs des récepteurs sérotoninergiques permettent de mieux comprendre certaines fonctions physiologiques de la 5-HT (Landry et Gies, 2009).

Au niveau central, la 5-HT est connue pour son effet régulateur de l'humeur, mais aussi pour son implication dans les psychoses, l'anxiété, la mémoire ainsi que dans les troubles du comportement alimentaire. Elle participe à la régulation du cycle veille/sommeil, en étant le précurseur de la mélatonine (Landry et Gies, 2009 ; Spreux-Varoquaux, 2012).

La 5-HT est impliquée dans la migraine. En effet, les récepteurs 5-HT jouent un rôle dans la régulation de la vasomotricité cérébrale. Une crise migraineuse est provoquée par une vasoconstriction, diminuant le flux cérébral, suivie d'une vasodilatation associée à la libération de monoxyde d'azote et de 5-HT. Les triptans sont des agonistes des récepteurs 5-HT_{1B} et agissent en provoquant une vasoconstriction cérébrale (Spreux-Varoquaux, 2012).

Les récepteurs 5-HT₃ et 5-HT₄ sont notamment situés dans le système nerveux entérique et sont impliqués dans le contrôle du péristaltisme du tube digestif. Cela expliquerait un possible rôle de la 5-HT dans le syndrome du côlon irritable. Les récepteurs 5-HT₃ lorsqu'ils sont stimulés, provoquent un potentiel d'action agissant au niveau des centres de contrôle du vomissement. Ainsi les sétrons, antagonistes des récepteurs 5-HT₃, sont des molécules utilisées contre les vomissements induits par les anticancéreux (Spreux-Varoquaux, 2012).

Enfin, il pourrait y avoir une implication des récepteurs sérotoninergique dans la physiopathologie de l'insuffisance cardiaque et il existerait un lien entre 5-HT et autisme (Spreux-Varoquaux, 2012).

3.1.2 La NA

L'adrénaline est isolée pour la première fois en 1898, mais c'est seulement en 1946 que son composé déméthylé, la NA, a été identifié par von Euler, qui l'a tout d'abord nommée sympathine (Von Euler, 1946 ; Landry et Gies, 2009).

La NA, appelée encore norépinéphrine, fait partie avec l'adrénaline et la DA, de la famille des catécholamines (Figure 4).

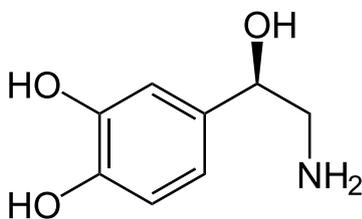


Figure 4 : Structure de la NA

3.1.2.1 Localisation

Les neurones noradrénergiques se situent au niveau du SNC et du système nerveux périphérique (SNP) (Landry et Gies, 2009). Dans le contexte de la dépression, nous nous intéresserons à la NA seulement au niveau du SNC. Les corps cellulaires des neurones noradrénergiques sont localisés au niveau du bulbe rachidien et de la région pontique. On y retrouve dans le bulbe le *locus coeruleus*, correspondant au noyau noradrénergique le plus dense (Morilak et al., 2005).

3.1.2.2 Biosynthèse

Il s'agit d'une voie de biosynthèse commune aux catécholamines. Pour la NA, elle se fait au niveau des neurones noradrénergiques (Landry et Gies, 2009) et débute avec comme précurseur un acide aminé non essentiel, la tyrosine. Celle-ci est hydroxylée par la tyrosine-hydroxylase en L-DOPA qui est alors décarboxylée en DA par la dopa-décarboxylase. La DA est transformée par une β -hydroxylase en NA. Elle est ensuite stockée dans des vésicules par un transporteur VMAT, jusqu'au passage d'un influx nerveux, permettant sa libération.

3.1.2.3 Catabolisme

La NA est dégradée par un processus enzymatique mettant en jeu deux enzymes, la catéchol-O-méthyl transférase (COMT) et la MAO (Landry et Gies, 2009).

La COMT est localisée à l'extérieur du neurone. Elle catalyse la méthylation d'un des deux hydroxyles du noyau catéchol, transformant la NA en normétanéphrine. La MAO, quant à elle, catalyse une désamination oxydative, transformant l'amine en aldéhyde. L'action successive de ces deux enzymes, ainsi que l'intervention de réductases et deshydrogénases va aboutir à deux principaux métabolites, le 3-méthoxy-4-hydroxy-phenyléthylèneglycol (MHPG) et l'acide vanillylmandélique (VMA) (Figure 5).

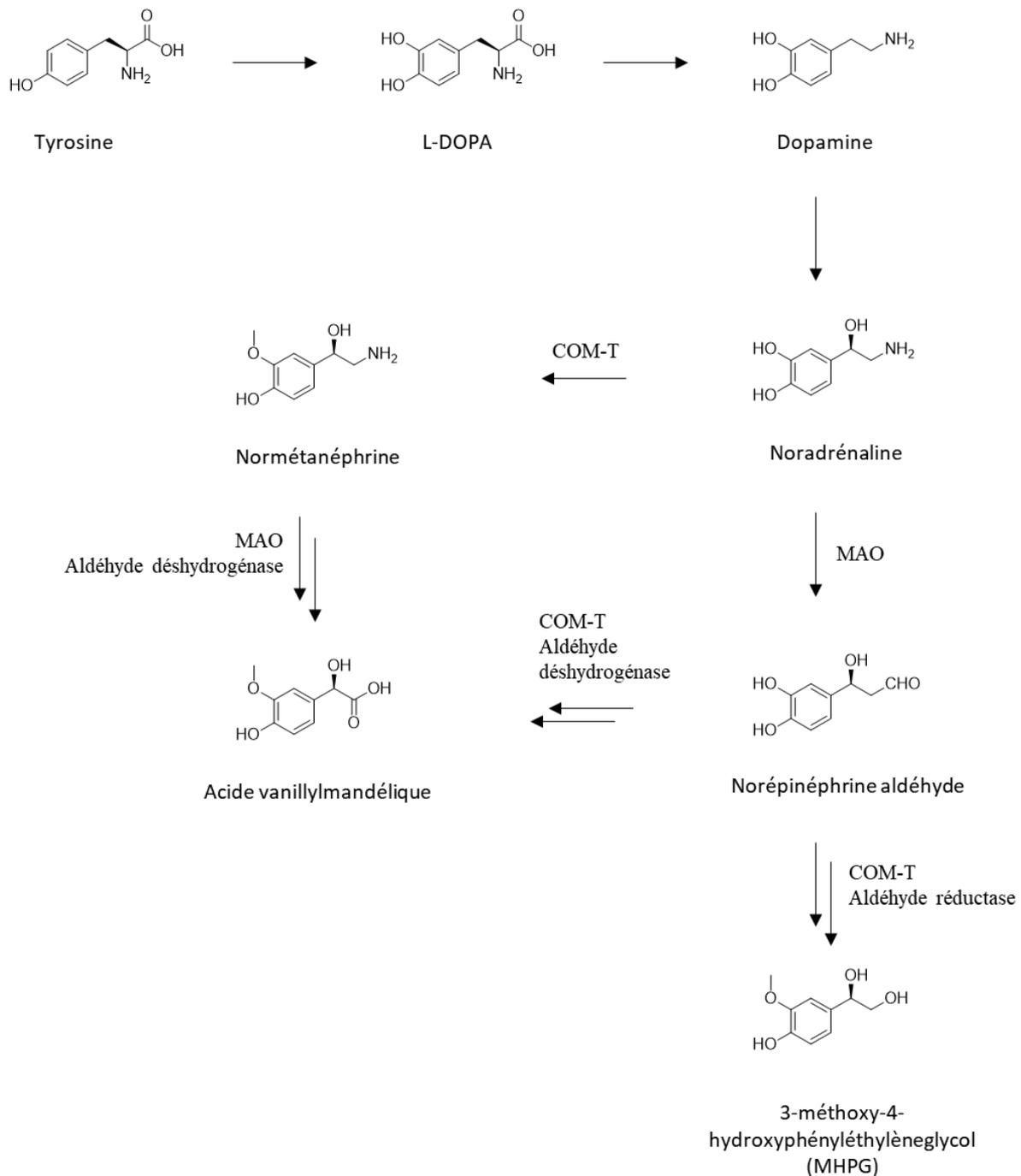


Figure 5 : Biosynthèse et métabolisme de la NA.

3.1.2.4 Recapture

Un autre mécanisme inactive la NA. Il s'agit de la recapture de la NA au niveau de la fente synaptique par un transporteur membranaire appelé NET, spécifique de la NA au niveau présynaptique (Stahl, 2015). Ce transporteur est une pompe Na^+/Cl^- -dépendante à douze hélices transmembranaires (Torres et Amara, 2007). Après sa recapture, la NA est soit stockée, en vue d'une réutilisation lors d'un nouvel influx nerveux, soit dégradée par des enzymes.

3.1.2.5 Récepteurs de la NA

Il existe trois groupes de récepteurs noradrénergiques, α_1 , α_2 , et β , comprenant chacun trois membres, soit α_{1A} , α_{1B} , α_{1C} , α_{2A} , α_{2B} , α_{2C} , β_1 , β_2 et β_3 (Landry et Gies, 2009). Ils se situent tous en postsynaptique uniquement, exceptés les récepteurs α_2 pouvant se situer à la fois en postsynaptique et en présynaptique (Stahl, 2015).

Les récepteurs postsynaptiques sont couplés à des protéines G. Sous l'effet de la NA, ils vont provoquer des modifications de la transduction du signal et une modification des gènes au niveau postsynaptique (Ramos et Arnsten, 2007).

Les récepteurs α_2 présynaptiques ont un rôle de régulation de la neurotransmission noradrénergique. On les appelle des autorécepteurs. La stimulation des autorécepteurs α_2 a pour effet une inhibition de la libération de NA, permettant ainsi un rétrocontrôle négatif.

3.1.2.6 Rôle de la NA

Au niveau central, la neurotransmission noradrénergique joue un rôle dans le cycle veille/sommeil. En effet, l'activité des neurones noradrénergiques augmente pendant l'éveil et diminue pendant le sommeil (Landry et Gies, 2009).

Les situations de stress vont induire une décharge de NA dans le SNC et provoquer une augmentation de la vigilance et de l'anxiété (Morilak et al., 2005). On sait par l'action de certains antidépresseurs que la NA joue un rôle dans les émotions et l'humeur (Bunney et Davis, 1965).

La NA joue également un rôle dans l'apprentissage et la mémorisation. Des études ont montré que le blocage des récepteurs noradrénergiques entraîne des troubles cognitifs (Landry et Gies, 2009).

3.1.3 La DA

La DA, également 3-hydroxytyramine ou 3,4-dihydroxyphenylalanine, a été synthétisée en 1910 par Dale. C'est en 1960 que l'on découvre que la maladie de Parkinson est associée à un déficit en DA. Grâce à cette découverte, pour la première fois, on comprend qu'un déficit en un neurotransmetteur peut être la cause d'une maladie neurologique (Hornykiewicz, 2006 ; Landry et Gies, 2009). Appartenant à la famille des catécholamines, la DA est un intermédiaire de la synthèse de la NA (Figure 6).

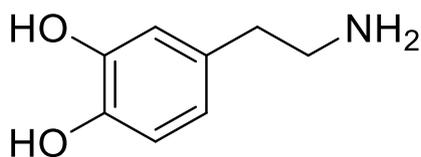


Figure 6 : Structure de la DA.

3.1.3.1 Localisation et fonction

Les neurones dopaminergiques sont répartis en cinq voies dopaminergiques centrales (Stahl, 2015). La voie dopaminergique nigrostriée a les corps cellulaires de ses neurones dans la substantia nigra, encore appelée le locus niger. Ils sont impliqués dans la motricité. On retrouve 80 % des neurones dopaminergiques centraux dans cette voie.

La voie dopaminergique méso-limbique voit les corps cellulaires de ses neurones situés dans l'aire tegmentale ventrale du mésencéphale et leurs axones projetés au niveau du noyau accumbens. Cette voie joue un rôle dans les réactions comportementales, telles que les sensations de plaisir, l'euphorie, ainsi que les hallucinations et psychoses.

La voie dopaminergique méso-corticale est reliée à la voie méso-limbique, mais les axones de ses neurones se retrouvent dans le cortex préfrontal. Cette voie contrôle les fonctions cognitives et affectives.

La voie dopaminergique tubéro-infundibulaire comprend des neurones dont les corps cellulaires sont dans l'hypothalamus. La DA y joue un rôle de neurohormone, elle agit sur la prolactine en inhibant sa libération (Landry et Gies, 2009).

La cinquième voie dopaminergique est encore mal connue. Les corps cellulaires de ses neurones se situent dans divers sites, notamment la substance grise péri-aqueducule, le mésencéphale ventral, l'hypothalamus et le noyau parabrachial. Leurs axones se projettent vers le thalamus.

3.1.3.2 Biosynthèse

La synthèse de la DA se réalise dans les neurones dopaminergiques à partir de la tyrosine circulante qui est tout d'abord hydroxylée par la tyrosine-hydroxylase puis décarboxylée par la DOPA-décarboxylase (Landry et Gies, 2009). Ce sont les mêmes enzymes que celles retrouvées dans les neurones adrénargiques pour la synthèse de l'adrénaline et de la NA.

Un transporteur de monoamine vésiculaire, VMAT2, va placer la DA dans des vésicules, et elle sera libérée par exocytose.

3.1.3.3 *Catabolisme*

La dégradation de la DA dans les neurones dopaminergiques se fait de la même façon que la NA grâce à l'intervention de la MAO et de la COMT, donnant lieu à deux métabolites, l'acide dihydroxyphénylacétique (DOPAC) et l'acide homovanillique (HVA). Ces métabolites sont retrouvés dans le liquide céphalo-rachidien et servent de marqueurs de l'activité dopaminergique centrale (Landry et Gies, 2009).

3.1.3.4 *Recapture*

Une partie de la DA est recaptée par un transporteur membranaire présynaptique, appelé DAT (Stahl, 2015). Tout comme le NET, le DAT est une pompe Na⁺/Cl⁻ dépendante. La DA synaptique est recaptée et réinjectée dans le neurone présynaptique où elle sera soit à nouveau stockée dans des vésicules, soit détruite par des enzymes intracellulaires. Les DAT sont peu présents au niveau du cortex préfrontal, mais les NET ont une grande affinité pour la DA et peuvent la recapter.

3.1.3.5 *Récepteurs de la DA*

Les récepteurs dopaminergiques se répartissent en deux familles, les récepteurs D1-like et les D2-like (Landry et Gies, 2009). Les D1-like sont des récepteurs couplés à la protéine Gs. Cette famille est composée des sous-types, D1 et D5, qui sont des récepteurs postsynaptiques. Les récepteurs D2-like sont couplés à la protéine Gi et se composent des récepteurs D2, D3 et D4. Les récepteurs D2 se divisent en deux isoformes. Les D2L sont des récepteurs postsynaptiques et les D2S présynaptiques. Les D2S présynaptiques sont des autorécepteurs qui, activés par leur agoniste, vont exercer un rétrocontrôle négatif inhibant la libération de DA (Stahl, 2015). Les récepteurs D2 sont les mieux connus, car leurs agonistes D2 sont utilisés dans le traitement de la maladie de Parkinson afin d'augmenter la libération de DA, et les antagonistes D2 sont des antipsychotiques, utilisés pour diminuer la DA dans le traitement de la schizophrénie. Les récepteurs D3 et D4 sont des récepteurs uniquement postsynaptiques.

3.1.4 Interactions monoaminergiques

Les neurones noradrénergiques, dopaminergiques et sérotoninergiques s'entrecroisent dans de nombreuses parties du SNC, et interagissent entre eux (Stahl, 2015). Nous avons vu précédemment que ces trois neurotransmetteurs sont capables de s'autoréguler, la NA par les récepteurs présynaptiques α_2 , la DA par les récepteurs présynaptiques D2 et

la 5-HT par les récepteurs 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B} et 5-HT_{1D} présynaptiques ainsi que par les récepteurs 5-HT₃ et 5-HT₇. Mais ces trois monoamines sont aussi capables de s'inter-réguler.

Ainsi, la 5-HT peut réguler la libération de DA et de NA grâce à ses différents récepteurs. Au niveau du cortex, lorsque la 5-HT se lie à un récepteur 5-HT_{2A} situé sur un neurone glutamatergique pyramidal, le neurone est activé et libère du glutamate qui stimule la libération de GABA. Ce dernier neurotransmetteur va inhiber les neurones dopaminergiques, et donc inhiber la libération de DA. À l'inverse, on retrouve au niveau du cortex des récepteurs 5-HT_{1A}, situés au niveau des synapses glutamatergiques. Lorsque le récepteur est activé, le glutamate inhibe la libération du GABA, permettant ainsi la désinhibition des neurones dopaminergiques et donc l'augmentation de la libération de DA.

Dans le striatum, les synapses sérotoninergiques ont directement des connexions avec les neurones dopaminergiques. La 5-HT se fixe aux récepteurs 5-HT_{2A} situés sur les neurones dopaminergiques nigrostriés, ce qui a pour conséquence une inhibition du neurone, donc une diminution de la libération de DA. D'autres neurones sérotoninergiques nigrostriés se projettent sur des neurones GABAergiques. L'activation des récepteurs 5-HT_{2A} provoque une désinhibition de la libération de GABA, qui diminue la libération de DA.

Dans le noyau du raphé, lorsque la 5-HT se fixe aux récepteurs 5-HT_{1A} situés sur les neurones sérotoninergiques, il se produit une inhibition de la libération de 5-HT. En conséquence, les récepteurs 5-HT_{2A} des neurones GABAergiques et dopaminergiques ne sont plus activés par la 5-HT, et ne peuvent plus inhiber la libération de DA.

En se fixant sur les récepteurs 5-HT_{2C} situés sur les neurones GABAergiques, la 5-HT active la libération de GABA qui inhibe alors la libération de DA et NA dans le cortex préfrontal.

Enfin, la 5-HT peut réguler la DA et la NA via les récepteurs 5-HT₃ situés sur les neurones GABAergiques. L'activation des récepteurs 5-HT₃ active la libération de GABA, inhibant la libération de 5-HT, DA et NA.

La NA régule elle aussi la 5-HT par l'intermédiaire de ses récepteurs α_1 et α_2 . La NA se fixe sur les récepteurs α_1 postsynaptiques situés sur les neurones sérotoninergiques du noyau du raphé, ce qui stimule les neurones sérotoninergiques et augmente la libération de 5-HT. En se fixant sur les récepteurs α_2 postsynaptiques situés sur le corps cellulaire

des neurones sérotoninergiques du cortex, la NA provoque une inhibition du neurone, et donc une diminution de la libération de 5-HT.

Par ces interactions, nous comprenons que dans la théorie monoaminergique de la dépression, cette pathologie ne repose pas sur le déficit d'une seule des amines biogènes, mais bien sur un dysfonctionnement de l'ensemble du système monoaminergique.

3.2 Hypothèse des récepteurs monoaminergiques

Cette hypothèse suppose que la dépression serait due à une anomalie des récepteurs des neurotransmetteurs monoaminergiques (Stahl, 2015). En effet, dans des études *post-mortem* sur des patients qui se sont suicidés, il a été observé une surexpression des récepteurs 5-HT_{2A} postsynaptiques dans le cortex frontal (Currier et Mann, 2008 ; Turecki et al., 1999). Il s'agirait d'une conséquence du déficit en neurotransmetteur, conduisant à une hypersensibilisation des récepteurs. Ce phénomène d'*up-regulation* serait responsable de la dépression.

3.3 Neurogénèse et neuroplasticité

La neurogénèse consiste en la formation de nouveaux neurones ; la neuroplasticité correspond à une modification des neurones. Chez le patient déprimé, il a été mis en évidence une atrophie de certaines zones du cerveau ainsi qu'une mort cellulaire. Le BDNF est un facteur de croissance impliqué dans la neurogénèse et dans la survie des neurones (Spreux-Varoquaux, 2012). Des études chez des souris ont montré que lorsqu'elles sont soumises à un stress, l'expression du BDNF est modifiée. Cela se remarque notamment au niveau de l'hippocampe où l'on observe une diminution de l'ARN messager du BDNF (Alonso et al., 2004). Ce déficit en BDNF conduit à une atrophie de l'hippocampe, ainsi que des autres régions concernées. Les antidépresseurs, permettent de rendre cet effet réversible. En effet, lorsque la concentration en monoamines augmente, la liaison à certains récepteurs postsynaptiques permettrait d'augmenter l'expression de l'ARN messager du BDNF (Tanis et al., 2007).

L'hippocampe et l'amygdale ont pour rôle d'inhiber l'axe HHS. Le stress causé par la dépression provoque une atrophie de l'hippocampe et de l'amygdale, et donc une

diminution de leur activité d'inhibition de l'axe HHS. Ce dernier est désinhibé et va avoir une activité accrue (Stahl, 2012). En conséquence on observe une élévation des glucocorticoïdes, et une absence de rétro-contrôle négatif sur l'hypothalamus. Or les glucocorticoïdes contribueraient eux aussi à l'atrophie du cerveau en exerçant un contrôle sur l'expression du BDNF.

Un stress chronique va entraîner une libération importante de glucocorticoïdes, aboutissant à une atrophie de l'hippocampe, et conduisant à une activation chronique de l'axe HHS. Ainsi le stress augmente le risque de survenue d'une dépression. Des études ont montré que les personnes ayant été victimes de traumatismes, telle la maltraitance durant l'enfance, sont plus susceptibles de développer une dépression à l'âge adulte, leurs circuits neuronaux ayant été modifiés (Anda et al., 2006).

3.4 Dépression et système immunitaire

Système immunitaire et neurotransmetteurs sont étroitement liés. En effet, de nombreuses cellules du système immunitaire traversent la barrière hémato-encéphalique et sont en contact avec les neurotransmetteurs dans le SNC. Les organes lymphoïdes primaires et secondaires (thymus, rates, ganglions lymphatiques, intestins) sont très innervés et de nombreux neurotransmetteurs y sont relargués. On retrouve aussi une importante innervation des systèmes nerveux sympathiques et parasympathiques dans les capillaires sanguins. De même, la 5-HT est retrouvée en quantité importante dans les plaquettes ainsi que dans les cellules entérochromaffines de l'intestin grêle. Des études montrent que les lymphocytes peuvent sécréter eux-mêmes, spontanément ou sous l'influence d'un stimulus, de nombreux neurotransmetteurs tels que la DA, la 5-HT ou la NA (Spreux-Varoquaux, 2012 ; Levite, 2008).

Les lymphocytes expriment à leur surface des récepteurs à différents neurotransmetteurs. Ceux-ci sont régulés par différents facteurs. L'activation des TCR par un antigène peut modifier les récepteurs exprimés à leur surface, par exemple par l'intervention d'une enzyme protéolytique qui va cliver ce récepteur. Les cytokines, notamment l'interleukine 2 (IL-2), modifient l'expression des récepteurs. Enfin, les neurotransmetteurs eux-mêmes sont capables de réguler l'expression de leurs propres récepteurs.

Par ailleurs, les neurotransmetteurs sont capables de moduler la réponse immunitaire en régulant l'activité des lymphocytes, notamment leur sécrétion de cytokines. On retrouve les récepteurs D2, D3, D4 et D5 au niveau des cellules du système immunitaire ainsi que les récepteurs 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2A}, 5-HT₃, 5-HT₄ et 5-HT₇ induisant ou inhibant la production de cytokines anti-inflammatoires et pro-inflammatoires. Les cytokines sont produites par les cellules du système immunitaire et jouent un rôle dans l'induction de la réponse inflammatoire. La 5-HT et la DA ayant un rôle dans la régulation de la sécrétion des cytokines, un dysfonctionnement de ses neurotransmetteurs induit une modification du profil cytokinique.

Différentes modifications cytokiniques ont été mises en évidence chez les patients atteints de dépression. On observe une diminution d'IL-10, modifiant le ratio IL-6/IL-10. Or l'IL-10 est une cytokine anti-inflammatoire, limitant les effets de l'IL-6 qui est pro-inflammatoire. Ce déséquilibre favorise une orientation pro-inflammatoire des cytokines. De plus, des concentrations plus élevées d'IL-6 ont été observées chez des patients décédés par suicide violent. On décrit également un taux plus élevé d'IL-1 β , d'IL-2 et de TNF- α chez les patients dépressifs. Ces modifications du système immunitaire vont avoir des effets sur les neurotransmetteurs, ainsi que sur le SNC.

Les cytokines inflammatoires augmentent le turn-over de la 5-HT, c'est à dire une augmentation du ratio 5-HIAA/5-HT (Felger et Lotrich, 2013 ; Postal et Appenzeller, 2015). On a pu mettre en évidence, en présence de cytokines inflammatoires, l'activation d'une enzyme de la voie des kynurénine, l'indoleamine-2,3-dioxygénase (IDO), qui catabolise le tryptophane. L'activation de cette enzyme induit donc une diminution du tryptophane biodisponible pour la biosynthèse du 5-HT. Ainsi, les patients bénéficiant d'un traitement chronique par de l'interféron α (IFN- α) dans le cadre d'une prise en charge de l'hépatite C connaissent fréquemment des épisodes de dépression majeure, corrélée à un taux bas de 5-HT. La biosynthèse de la DA est elle aussi altérée, car les cytokines inflammatoires altèrent le fonctionnement du BH₄. Ce dernier est le cofacteur des deux premières enzymes intervenant dans la synthèse de la DA, la phénylalanine-hydroxylase, permettant la synthèse de tyrosine à partir de phénylalanine, et la tyrosine-hydroxylase. De plus, on observe une augmentation de l'expression des transporteurs DAT et SERT, augmentant la recapture des neurotransmetteurs, et une diminution des VMAT2 impliqués dans leur stockage.

Les cytokines inflammatoires jouent aussi un rôle dans la neuroplasticité, en diminuant l'expression du BDNF et en activant l'axe HHS, avec pour conséquence une augmentation des concentrations de corticolibérine, d'hormone corticotrope et de cortisol.

Cette corrélation entre système immunitaire et dépression ouvre des perspectives de traitements antidépresseurs, par exemple des antagonistes de certaines cytokines. De plus, certaines études cherchent à utiliser les cytokines comme marqueurs biologiques prédictifs de réponse ou non-réponse à des traitements antidépresseurs (Felger et Lotrich, 2013).

3.5 Gènes de vulnérabilité

L'héritabilité de la dépression est, selon certaines études sur des vrais jumeaux, de 40 %, ce qui signifie qu'un jumeau présente 40 % de risque de développer une dépression si son deuxième jumeau en développe une. Différents gènes de vulnérabilité seraient impliqués. Il s'agirait de certains variants des gènes codant pour les transporteurs et les récepteurs de la 5-HT, de la DA et de la NA, du gène codant pour la TPH 1 et 2 (des études montrent que les polymorphismes de ce gène seraient impliqués dans les comportements suicidaires et dans le trouble bipolaire), de gènes de l'axe HHS, codant pour le récepteur aux glucocorticoïdes et les récepteurs à la corticolibérine. Les personnes possédant le variant d'un ou plusieurs de ces gènes prédisposant à la dépression ne développeront pas forcément une dépression au cours de leur vie, mais auront plus de probabilité d'en développer une suite à un événement stressant, comparé aux personnes ne possédant pas ce variant. Cependant les différents travaux effectués sur la relation entre ces gènes et la dépression présentent des résultats très contradictoires (Ramos et Gorwood, 2014).

4 *Prise en charge de la dépression*

L'objectif principal de la prise en charge de la dépression est la disparition des symptômes de l'épisode dépressif jusqu'à une rémission totale. Cela implique une prévention des récives qui sont fréquentes ainsi qu'une prévention des risques suicidaires. Nous verrons dans les paragraphes suivants que différentes approches existent pour cette prise en charge. L'approche médicamenteuse par les antidépresseurs reste la prise en charge de premier choix pour les dépressions modérées et sévères. La stimulation cérébrale peut constituer une alternative aux antidépresseurs dans certaines situations, tandis que la phytothérapie permet la prise en charge des dépressions légères ou peut être utilisée en complément.

4.1 Les antidépresseurs

Les médicaments antidépresseurs agissent en bloquant ou activant des récepteurs neuronaux, afin de rétablir un équilibre entre les différents neurotransmetteurs impliqués dans la dépression. Ils se répartissent en différentes grandes familles en fonction de leurs mécanismes d'action. Les antidépresseurs agissent en général en deux à six semaines, et leur arrêt se fait progressivement sur une à deux semaines afin d'éviter un syndrome de sevrage. Nous verrons ci-après les différentes familles d'antidépresseurs ainsi que les stratégies thérapeutiques actuellement existantes (Stahl, 2012 ; Dorosz et al., 2016).

4.1.1 Les antidépresseurs tricycliques ou imipraminiques et apparentés

Les molécules appartenant à la classe des antidépresseurs tricycliques (AD3C) sont nommées ainsi car elles possèdent trois cycles contigus présents dans la structure de l'imipramine. On les appelle également les antidépresseurs imipraminiques. Si les AD3C ont en commun de bloquer les NET, certains ont la particularité de bloquer les SERT en plus des NET, et d'autres sont aussi des agonistes 5-HT_{2A} (en plus de l'effet antidépresseur, l'activation des récepteurs 5-HT_{2A} contribue à une amélioration du

sommeil). Les AD3C ont aussi tous pour propriétés de bloquer les récepteurs histaminiques H1, les récepteurs muscariniques M1, les récepteurs α_1 ainsi que les canaux sodiques voltage-dépendants au niveau du cerveau et du cœur. Plusieurs effets secondaires principaux découlent de ces dernières propriétés. L'action antihistaminique est responsable d'une sédation ainsi que d'une prise de poids. L'effet anticholinergique par le blocage des récepteurs M1 a pour conséquence une sécheresse buccale, des troubles de l'accommodation, de la constipation, une rétention urinaire. Le blocage des récepteurs α_1 provoque des vertiges et des hypotensions orthostatiques, tandis que le blocage des canaux sodiques voltage-dépendant, en cas de surdosage, peut provoquer une diminution du seuil épileptogène ou un coma, et au niveau du cœur une arythmie ou un arrêt cardiaque. Du fait de ces effets secondaires importants ainsi que le risque vital en cas de surdosage, les AD3C ne sont utilisés qu'en deuxième intention.

Les AD3C se répartissent en deux catégories, ceux d'activités intermédiaires pouvant être utilisés dans les dépressions avec inhibition et asthénie, et les sédatifs et anxiolytiques que l'on utilisera de préférence dans les formes de dépressions anxieuses, agitées, avec un fort risque de suicide. Parmi les imipraminiques intermédiaires, on retrouve la clomipramine (Anafranil®), la dosulépine (Prothiaden®), et l'imipramine (Tofranil®). Les imipraminiques sédatifs et anxiolytiques se composent de l'amitriptyline (Laroxyl®, Elavil®), de la doxépine (Quitaxon®), de l'amoxapine (Défanyl®), de la maprotiline (Ludiomil®, antidépresseur tétracyclique, mais d'activité comparable aux AD3C), et de la trimipramine (Surmontil®, AD3C le plus sédatif).

4.1.2 Antidépresseurs tétracycliques

Composés de la mirtazapine (Norset®) et de la miansérine (Athymil®), les antidépresseurs tétracycliques (AD4C) ont pour propriété principale le blocage des récepteurs α_2 , ce qui implique différents effets. Les récepteurs α_2 sont des autorécepteurs, qui, lorsqu'ils sont stimulés, inhibent la libération de NA. En les bloquant, la libération de NA augmente. Nous avons vu précédemment, dans la section 3.1.4, que dans le cortex, les récepteurs α_2 situés sur les neurones sérotoninergiques régulent la libération de la 5-HT en l'inhibant lorsque les récepteurs α_2 sont activés par la NA. De ce fait, le blocage des récepteurs α_2 du cortex entraîne une levée de l'inhibition des neurones sérotoninergiques et donc une augmentation de la libération de 5-HT. De plus, des récepteurs α_1 sont situés sur les neurones sérotoninergiques du noyau du

raphé. L'activation de ces récepteurs stimule les neurones sérotoninergiques et accroît la libération de 5-HT. Le blocage des récepteurs α_2 , en augmentant la libération de NA, permet à une plus grande concentration de NA d'activer les récepteurs α_1 du noyau du raphé et d'augmenter d'autant plus la libération de 5-HT. La 5-HT est donc augmentée par un double mécanisme.

Il n'existe pas actuellement de molécules capables d'inhiber de façon sélective les récepteurs α_2 . La mirtazapine et la miansérine sont également des antagonistes des récepteurs 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} et 5-HT₃, et des antagonistes des récepteurs H1 (permettant l'amélioration des insomnies mais provoquant une somnolence diurne, ainsi qu'une prise de poids). Nous avons vu également dans la partie 3.1.4. les mécanismes régulateurs des récepteurs 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} et 5-HT₃. Ainsi, en bloquant les récepteurs 5-HT_{2A}, la libération de DA est augmentée. En bloquant les récepteurs 5-HT_{2C}, les neurones GABAergiques ne sont pas activés et n'inhibent plus la libération de NA et DA dans le cortex, donc la libération de NA et DA est augmentée. En bloquant les récepteurs 5-HT₃, les neurones GABAergiques non activés provoquent une levée de l'inhibition de la libération de 5-HT, DA et NA, augmentant donc leur concentration.

La miansérine est également un antagoniste des récepteurs α_1 , c'est pourquoi elle aura moins d'effet que la mirtazapine sur l'augmentation de la libération de 5-HT.

La mirtazapine peut être associée à un inhibiteur de la recapture de la 5-HT et de la NA lorsque ce dernier seul ne suffit pas au traitement de la dépression.

4.1.3 Les inhibiteurs de la monoamine oxydase

La MAO-A est responsable du catabolisme des trois monoamines 5-HT, NA, et la DA, tandis que la MAO-B métabolise préférentiellement la DA. La 5-HT et la NA ne sont détruites par la MAO-B qu'à concentration élevée. En inhibant de façon sélective la MAO-A, il y a une augmentation de la 5-HT et de la NA, mais pas de la DA, qui continue à être métabolisée par la MAO-B. L'inhibition des MAO-A et B conduit à une forte augmentation des trois monoamines. L'inhibition de la MAO-B seule n'a pas d'utilité dans la dépression, car elle agit peu sur la 5-HT et la NA. De plus, la MAO-A métabolise la DA non détruite par la MAO-B inhibée. En revanche, les inhibiteurs sélectifs de la MAO-B, la rasagiline (Azilect®) et la sélégiline (Deprenyl®) ont montré leur efficacité dans le traitement de la maladie de Parkinson en stimulant l'activité de la lévodopa.

Deux inhibiteurs de la MAO (IMAO) sont actuellement indiqués dans la dépression. Le moclobémide (Moclamine®) est un IMAO sélectif de type A, alors que l'iproniazide (Marsilid®) est un IMAO non sélectif, inhibant la MAO-A et la MAO-B. Ils n'ont pas d'action sédatrice ou anxiolytique, et sont plutôt considérés comme psychotoniques.

Les IMAO possèdent beaucoup d'interactions médicamenteuses. Ils ne peuvent être associés avec d'autres médicaments augmentant la libération de NA, car cela pourrait provoquer une importante élévation de la tension artérielle. Ainsi les IMAO sont contre-indiqués avec un autre IMAO, avec les antidépresseurs (il est recommandé d'attendre un intervalle de quinze jours pour passer de l'iproniazide à un autre antidépresseur, cinq jours pour le moclobémide), avec les anesthésiques généraux (pour le moclobémide, il est recommandé d'arrêter le traitement vingt-quatre heures avant une anesthésie générale, et pour l'iproniazide, quinze jours avant). L'inhibition de la MAO-B par l'iproniazide interagit également avec la tyramine. En effet, la MAO-B métabolise aussi la tyramine. L'inhibition de la MAO-B augmente la concentration de tyramine, or cette dernière augmente la libération de NA (dont la concentration est parallèlement augmentée par l'inhibition de la MAO-A), il y a donc un fort risque de crise hypertensive. C'est pourquoi les patients traités par l'iproniazide ne doivent pas manger d'aliments riches en tyramine tels que le chocolat, la bière pression, ou les fromages fermentés.

Les médicaments augmentant la libération de la 5-HT sont également contre-indiqués, pour ne pas risquer un syndrome sérotoninergique qui pourrait être fatal. Il s'agit notamment des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la 5-HT (ISRS), les inhibiteurs de la recapture de la 5-HT et de la NA (IRSNA), certains opioïdes (tramadol, méthadone, fentanyl), les triptans, la chlorphéniramine, et le dextrométorphan. En raison de ces effets secondaires graves et ces interactions médicamenteuses (surtout l'iproniazide), les IMAO ne sont pas un traitement de premier choix dans le traitement de la dépression.

4.1.4 Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la 5-HT

Les ISRS constituent la classe d'antidépresseurs la plus prescrite. Cette deuxième génération d'antidépresseurs est plus intéressante que les familles évoquées ci-dessus car ils sont mieux tolérés et ne possèdent pas d'effets secondaires cardiaques ou périphériques (élévation de la tension artérielle). Ils agissent en bloquant les transporteurs SERT, empêchant ainsi la recapture de la 5-HT. Les effets thérapeutiques

des ISRS ne sont pas immédiats. En effet, les ISRS se lient à la fois sur les SERT situés sur l'aire somato-dendritique des neurones et sur celles situés sur les terminaisons du neurone, mais vont bloquer en premier lieu les SERT somato-dendritiques. La 5-HT augmente alors au niveau somato-dendritique et active les récepteurs environnants, qui sont les récepteurs présynaptiques 5-HT₁, ayant pour effet une inhibition de la libération de 5-HT. Les effets secondaires apparaissent, mais il n'y a pas encore d'effet thérapeutique. La stimulation importante des récepteurs 5-HT₁ entraîne progressivement leur *down-regulation*, c'est à dire leur désensibilisation. La libération de 5-HT est moins inhibée et les potentiels d'action sont relancés, augmentant la libération de la 5-HT au niveau synaptique, qui peut se lier aux récepteurs postsynaptiques. Les effets thérapeutiques apparaissent à ce moment. Enfin les récepteurs 5-HT postsynaptiques sont désensibilisés par le phénomène de *down-regulation*, permettant une atténuation des effets secondaires.

Six molécules composent cette famille, chacune avec des propriétés différentes en plus de leur action inhibitrice des SERT.

- *La fluoxétine* (Prozac®)

En plus de son activité d'ISRS, la fluoxétine est un antagoniste des récepteurs 5-HT_{2C} ainsi qu'un faible inhibiteur du transporteur NET. Comme nous l'avons vu précédemment, l'activation des récepteurs 5-HT_{2C} présents sur les neurones GABAergiques provoque l'inhibition de la libération de DA et NA. En bloquant ces récepteurs, la libération de DA et NA est donc augmentée. La fluoxétine est un inhibiteur enzymatique, et de ce fait interagit avec les principes actifs ayant un métabolisme hépatique.

- *La fluvoxamine* (Floxyfral®)

Cette molécule a la particularité d'être un agoniste des récepteurs σ_1 . Les effets de ces récepteurs sont encore mal connus, on pense cependant qu'ils auraient un rôle anxiolytique et antipsychotique.

- *La sertraline* (Zoloft®)

Aux propriétés d'ISRS, s'ajoutent l'inhibition du transporteur DAT, ainsi qu'une activation des récepteurs σ_1 , conférant à cet antidépresseur des propriétés anxiolytiques et antipsychotiques.

- *La paroxétine* (Deroxat®, Divarius®)

Cet ISRS bloque également faiblement les transporteurs NET, et possède un effet anticholinergique en bloquant les récepteurs muscariniques M1. Les propriétés anticholinergiques de la paroxétine lui confèrent un effet calmant et anxiolytique.

- *Le citalopram* (Seropram®)

Il s'agit d'un mélange racémique des deux énantiomères R et S. Le citalopram R est actif sur la SERT, tandis que le citalopram S est considéré comme inactif mais interfère avec l'énantiomère R, diminuant son activité. C'est pourquoi le citalopram racémique est peu actif à faible dose. De plus, l'énantiomère R possède des propriétés antihistaminiques et peut être responsable d'un allongement de l'espace QT lorsqu'on augmente les doses. En outre, il s'agit d'un inhibiteur enzymatique.

- *L'escitalopram* (Seroplex®)

Il s'agit de l'énantiomère S uniquement du citalopram. L'escitalopram est ainsi deux fois plus actif que le citalopram racémique. Une demi-dose d'escitalopram a donc la même activité qu'une dose de citalopram racémique. En supprimant l'énantiomère R, on évite les risques d'allongement de l'espace QT, ainsi que l'effet d'inhibition enzymatique. De ce fait, l'escitalopram est l'ISRS le mieux toléré, possédant moins d'effets secondaires et d'interactions médicamenteuses.

4.1.5 Les inhibiteurs de la recapture de la 5-HT et de la NA

Par le blocage des transporteurs SERT et NET, les IRSNA augmentent bien évidemment les taux de 5-HT et de NA, mais aussi de DA. Nous avons vu précédemment que les transporteurs DAT sont peu présents au niveau du cortex préfrontal, mais que les NET ont une forte affinité pour la DA. Ainsi en bloquant le NET, on inhibe la recapture de la NA mais aussi de la DA, ce qui explique que les IRSNA stimulent la libération de 5-HT, de NA mais aussi de DA. L'augmentation de la libération de NA est à l'origine de deux effets secondaires retrouvés chez les IRSNA, une sudation excessive et l'élévation de la tension artérielle. Par leur action combinée sur la 5-HT et la NA, les IRSNA jouent un rôle dans le traitement des douleurs neuropathiques. Lorsqu'un stimulus nociceptif est suffisamment puissant, il active les neurones afférents primaires, qui activent les

neurones de la corne dorsale, transmettant l'information jusqu'au ganglion spinal, qui donne au cerveau l'information de la douleur. En l'absence d'un stimulus nociceptif, les voies descendantes spinales noradrénergiques et sérotoninergiques inhibent les neurones afférents, la NA via les récepteurs α_2 et la 5-HT via les récepteurs 5-HT_{1B/D}. Une déficience de l'inhibition descendante entraîne une information nociceptive non pertinente, à l'origine de douleurs telles que la fibromyalgie, le syndrome de l'intestin irritable, les douleurs neuropathiques du diabétique par exemple. Les IRSNA augmentent la libération de 5-HT et NA, leur permettant d'effectuer leur action inhibitrice des voies descendantes. La 5-HT se lie aussi aux récepteurs 5-HT₃ activateurs dans certaines zones de la corne dorsale.

- *La venlafaxine (Effexor®)*

À faible dose, la venlafaxine inhibe les SERT de façon plus puissante qu'à forte dose, tandis que les NET ne sont inhibés qu'à forte dose. La venlafaxine n'est commercialisée actuellement que sous sa forme à libération prolongée de façon à réduire considérablement les effets secondaires, en particulier de fortes nausées.

- *La duloxétine (Cymbalta®)*

La duloxétine est légèrement plus active sur les SERT que sur les NET. Elle est indiquée dans les épisodes dépressifs majeurs, dans les troubles anxieux mais aussi dans le traitement des douleurs neuropathiques. La duloxétine peut être administrée en deux prises par jour de façon à améliorer la tolérance.

- *Le milnacipran (Ixel®)*

Cet IRSNA est le seul inhibant les NET de façon plus puissante que les SERT. Il n'a pourtant pas d'indication en Europe pour les douleurs neuropathiques, mais seulement pour les épisodes dépressifs majeurs, tandis qu'aux Etats-Unis, il est indiqué dans la fibromyalgie et non dans la dépression. En raison de sa demi-vie courte, le milnacipran est administré en deux prises par jour.

4.1.6 L'agomélatine

L'agomélatine (Valdoxan®) est un analogue synthétique de la mélatonine. Il stimule les récepteurs mélatoninergique MT1 et MT2, et est également un antagoniste des

récepteurs 5-HT_{2C}. La mélatonine est un métabolite de la 5-HT, sécrété par la glande pinéale (ou épiphyse) qui a pour rôle la régulation des cycles circadiens. Les cycles circadiens correspondent aux événements corporels se déroulant sur un cycle de vingt-quatre heures. Dans la dépression, on observe une perturbation de plusieurs rythmes circadiens, tels que l'alternance veille/sommeil, les fluctuations de la température corporelle et des taux de cortisol. La mélatonine se lie à ses récepteurs mélatoninergiques MT1 et MT2 dans le noyau suprachiasmatique de l'hypothalamus et exerce ainsi son effet régulateur. Dans la dépression, on observe notamment une difficulté à l'endormissement, des insomnies, et en conséquence, une somnolence diurne. En temps normal, la lumière perçue par la rétine au cours de la journée régule l'expression des récepteurs mélatoninergiques, qui sont moins exprimés en journée, mais augmentés lors de la baisse de la lumière, favorisant ainsi un pic de mélatonine la nuit, permettant l'endormissement. Dans la dépression, on observe une faible sécrétion de mélatonine la nuit. Des études ont montré que l'on retrouve une plus grande quantité de récepteurs MT1 dans le SNC de patients déprimés. Il y aurait donc un phénomène *d'up-régulation* (WU 2013). L'agomélatine, en stimulant les récepteurs mélatoninergiques, resynchronise les cycles circadiens et aurait ainsi une action antidépressive. Le blocage des récepteurs 5-HT_{2C} pourrait également jouer un rôle dans la resynchronisation des cycles circadiens : en effet, les récepteurs 5-HT_{2C} sont également présents dans le noyau suprachiasmatique et interagiraient avec les récepteurs mélatoninergiques. De plus, le blocage des récepteurs 5-HT_{2C} induit, comme nous l'avons vu précédemment, une désinhibition de la libération de NA et DA dans le cortex.

L'agomélatine subit un métabolisme hépatique, de ce fait une surveillance du foie est instaurée durant le traitement. Elle est donc contre-indiquée avec les inhibiteurs enzymatiques, tels que les ISRS, qui entraîneraient un surdosage.

4.1.7 La vortioxétine

Commercialisée depuis 2016 sous le nom de Brintellix®, ce nouvel antidépresseur agit avec un mécanisme d'action novateur multimodal. Tout d'abord la vortioxétine inhibe la recapture des monoamines par blocage des SERT, NET et DAT. Elle possède de plus une action antagoniste des récepteurs 5-HT₃, 5-HT₇ et 5-HT_{1D}, récepteurs étant impliqués dans la régulation de la 5-HT. Leur blocage provoque une désinhibition de la libération

de 5-HT. Enfin, la vortioxétine est un agoniste partiel des récepteurs 5-HT_{1B}, et un agoniste des récepteurs 5-HT_{1A}. La stimulation des autorécepteurs 5-HT_{1B} et 5-HT_{1A}, associée à l'effet antagoniste des SERT provoque dans un premier temps une désensibilisation des autorécepteurs, et enfin une diminution de l'inhibition de la libération de 5-HT. La stimulation des hétérorécepteurs 5-HT_{1A} permet également la désinhibition de la libération de DA. On remarque également que la vortioxétine est à l'origine d'une augmentation d'acétylcholine et d'histamine. La vortioxétine inaugure une troisième génération d'antidépresseurs, possédant une meilleure tolérance. On observerait un moindre taux de rechute, moins de résistance (la vortioxétine serait efficace chez les patients répondant insuffisamment à un ISRS en première ligne de traitement) et un délai d'action plus rapide. De plus, la vortioxétine est intéressante, car, contrairement à la majorité des antidépresseurs, elle n'induit pas de syndrome de sevrage à l'arrêt (David et al., 2016 ; Salagre et al., 2018).

4.1.8 Stratégies thérapeutiques

D'après la rubrique des recommandations du site internet du Vidal⁷, la prise en charge de la dépression est différente selon qu'il s'agisse d'une dépression légère, modérée ou sévère. Le but est de trouver la molécule ayant la meilleure réponse, en prenant en compte le délai d'action des antidépresseurs (trois à cinq semaines) et de poursuivre ce traitement entre six mois et un an s'il s'agit d'un premier ou deuxième épisode dépressif, ou pendant deux ans s'il s'agit du troisième ou plus. Dans le cas de la dépression légère, aucun traitement médicamenteux n'est proposé, seulement un soutien psychologique ainsi qu'une surveillance régulière. Les ISRS ou les IRSNA sont indiqués en première intention dans la prise en charge de la dépression modérée, tandis que pour la dépression sévère, on s'orientera préférentiellement vers un IRSNA. Le traitement est réévalué quelques jours après son introduction, de façon à évaluer le risque suicidaire (qui peut être augmenté en début de traitement), puis au bout de deux et quatre semaines. L'évaluation du traitement se fait le plus souvent à l'aide de l'échelle de *Hamilton Depression* (HAM-D). Si le patient ne répond pas au traitement après quatre à six semaines de traitement, les posologies sont augmentées, si besoin jusqu'aux posologies maximales recommandées par l'autorisation de mise sur le marché (AMM). En cas de non-réponse, un changement d'antidépresseur est préconisé. On parle de non-

⁷ https://www.vidal.fr/recommandations/1567/depression/prise_en_charge/ consulté le 6 juin 2018.

réponse au traitement lorsque le score HAM-D n'est pas diminué d'au moins 50%. Dans tous les cas, le traitement n'est pas interrompu avant quatre semaines. Si besoin, en deuxième intention, pour la dépression modérée, on se tournera vers un autre ISRS ou IRSNA ou bien vers un AD3C. Dans le cas de la dépression sévère, un AD3C est recommandé. Une réévaluation régulière avec l'échelle HAM-D est faite de la même façon que pour la molécule de première intention. En cas de nouvel échec de traitement, une stratégie de potentialisation par l'association d'une autre molécule peut être mise en place, sur avis d'un spécialiste.

- *Changement d'antidépresseur*

En raison du syndrome de sevrage commun à la plupart des antidépresseurs, on ne peut pas arrêter subitement le traitement. En outre, l'introduction d'un nouvel antidépresseur nécessite d'être faite progressivement, afin d'améliorer la tolérance. De ce fait, plusieurs stratégies sont utilisées pour passer d'un antidépresseur à un autre. La première consiste à diminuer progressivement la posologie du premier antidépresseur, tout en introduisant le nouvel antidépresseur en augmentant progressivement la dose, jusqu'à l'arrêt total du premier antidépresseur. La deuxième solution est de garder le premier antidépresseur à la même posologie utilisée jusqu'alors, et d'ajouter le nouvel antidépresseur à faible posologie que l'on augmente progressivement jusqu'à une dose suffisante pour stopper le premier antidépresseur. Cette solution est intéressante lorsque le patient répond de façon partielle au premier antidépresseur. Le désavantage de ces deux stratégies est la tolérance qui peut ne pas être bonne du fait de l'association momentanée de deux antidépresseurs. La dernière méthode consiste à diminuer progressivement le premier antidépresseur, jusqu'à le stopper totalement, puis instaurer le nouvel antidépresseur de façon progressive. Cette dernière solution est bien mieux tolérée ; en revanche, il risque d'y avoir une aggravation des symptômes lorsque les posologies des antidépresseurs sont au plus bas (Charpeaud et al., 2016).

Certains antidépresseurs sont contre-indiqués entre eux. C'est le cas des IMAO. En effet, du fait de leur demi-vie, il est nécessaire d'arrêter l'IMAO quinze jours avant de passer à un autre antidépresseur. En outre, un délai de sept jours est préconisé pour passer d'un ISRS, IRSNA ou AD3C à un IMAO, trois jours pour passer de la miansérine à un IMAO et cinq jours pour passer de la mirtazapine à un IMAO (Dorosz et al., 2016).

- *Potentialisation des antidépresseurs*

Nous avons vu précédemment qu'en cas d'échec thérapeutique après l'antidépresseur de deuxième intention, il est possible de potentialiser son effet par l'association d'une autre molécule. Cela a notamment un intérêt lorsque le patient répond de façon partielle à l'antidépresseur seul, et permet de traiter d'autres symptômes de la dépression. En outre, en optimisant l'effet d'un antidépresseur on peut en diminuer la posologie, améliorant la tolérance.

Une association très documentée est celle d'un ISRS ou IRSNA avec un antagoniste α_2 , la mirtazapine ou la miansérine. Par cette association, les taux de 5-HT et de NA sont augmentés de façon accrue par un double mécanisme : par inhibition de la recapture en bloquant les SERT et NET, et par désinhibition de leur libération, due au blocage des récepteurs α_2 .

Il est également décrit dans la littérature l'association d'un ISRS avec un anxiolytique, la buspirone. Il s'agit d'un agoniste 5-HT_{1A} post et présynaptique, et d'un antagoniste D2 présynaptique, augmentant de ce fait les taux de 5-HT et de DA. L'association avec un ISRS entraîne une double stimulation de la 5-HT, et une stimulation de la DA.

Le bupropion, commercialisé sous le nom de Zyban[®], est indiqué dans le sevrage tabagique. Il agit en inhibant la recapture de la NA et de la DA, et permet en association avec un ISRS d'augmenter les taux de 5-HT, NA et DA. Cette dernière association reste relativement peu fréquente en France, en l'absence d'AMM du bupropion dans cette indication.

Le lithium, un normothymique, utilisé depuis longtemps dans le traitement des troubles unipolaires, permet de potentialiser un traitement antidépresseur en cours. En outre, cette molécule est intéressante car elle fait effet dès quarante-huit heures après son introduction, et permet de réduire considérablement le risque de suicide.

On sait que les hormones thyroïdiennes jouent un rôle dans la régulation de l'humeur, et qu'une hypothyroïdie peut induire des symptômes dépressifs. Une hormone thyroïdienne, la triiodothyronine (T3) a montré son efficacité comme potentialisateur d'antidépresseurs. L'intérêt de la T3 est surtout très documenté en association avec les AD3C.

Enfin, les antipsychotiques tels que l'aripiprazole, l'olanzapine, la quetiapine et la rispéridone permettent également d'augmenter la réponse à un antidépresseur. Cela ne serait pas dû à leur effet dopaminergique, mais plutôt au fait qu'à faible posologie ils auraient un effet sérotoninergique et noradrénergique.

Ces stratégies thérapeutiques de potentialisation sont déjà utilisées par des spécialistes, mais nécessitent encore d'autres études (Charpeaud et al., 2016 ; Doumy et al., 2016).

4.2 Stimulation cérébrale

Nous avons vu que les causes impliquées dans la dépression semblent être multiples : il ne s'agit pas simplement d'un déficit en neurotransmetteurs, mais aussi d'un remodelage de certaines zones du cerveau, notamment par des modifications génétiques de l'expression du BDNF, responsable de la neurogénèse. Les médicaments permettent de rééquilibrer les taux de neurotransmetteurs, répondant ainsi à l'hypothèse monoaminergique de la dépression. En outre les modifications des taux de neurotransmetteurs induites par les antidépresseurs contribuent à une augmentation de l'expression du BDNF, réhabilitant les zones du cerveau atrophiées. Les thérapies de stimulation cérébrale sont une approche complémentaire de la prise en charge de la dépression, qui participe à la modification des circuits neuronaux et de ce fait, améliore la libération des neurotransmetteurs monoaminergiques. Les thérapies de stimulations cérébrales peuvent être indiquées en complément d'un antidépresseur, afin de booster son effet, ou en remplacement notamment en cas d'échecs thérapeutiques.

4.2.1 La psychothérapie

Nous avons vu précédemment qu'un stress chronique ou un traumatisme dans l'enfance peut être un facteur de prédisposition à la dépression en participant à la modification de certaines parties du cerveau, avec notamment une atrophie de l'hippocampe. À l'inverse, de bonnes expériences peuvent améliorer les circuits neuronaux. Actuellement, les psychothérapies ayant démontré une efficacité dans la dépression sont la psychothérapie cognitivo-comportementale et la psychothérapie interpersonnelle. En revanche elles ne sont pas indiquées dans la dépression sévère, mais seulement dans la dépression légère à modérée.

4.2.2 L'électroconvulsivothérapie

Appelée également sismothérapie, l'électroconvulsivothérapie (ECT) est connue depuis les années 1930. On parle également d'électrochoc. Le patient est mis sous anesthésie générale, et le traitement consiste à provoquer artificiellement une crise d'épilepsie. On ne connaît pas exactement le mécanisme d'action mis en jeu, mais on sait que cela conduit à une mobilisation des neurotransmetteurs impliqués dans la dépression et à la neuroplasticité notamment de l'hippocampe et l'amygdale, favorisant leur normalisation. L'ECT à l'avantage de faire effet dès quelques jours de traitement, ce qui en fait un traitement de choix dans les situations d'urgence avec un fort risque de suicide, notamment chez la personne âgée et dans la dépression du post-partum. Cette thérapie est également indiquée en cas de non-réponse aux antidépresseurs, ou en association avec un antidépresseur en cas de réponse partielle à celui-ci lorsque le risque de suicide est élevé. Le traitement se déroule en douze séances, à raison de deux à trois séances par semaine. Des pertes de mémoires transitoires peuvent résulter de l'ECT (Joshi et al., 2016 ; Nakamura et al., 2012).

4.2.3 La stimulation magnétique transcrânienne

Autorisée aux États-Unis depuis 2008, la stimulation magnétique transcrânienne (TMS) est aujourd'hui moins utilisée que l'ECT, mais semblerait avoir des résultats intéressants pour booster un antidépresseur ou en cas de non-réponse à un traitement médicamenteux. Elle présente l'avantage d'être non-invasive et ne nécessite pas d'anesthésie générale. Il s'agit d'une bobine disposée au niveau du cuir chevelu du patient, diffusant un courant alternatif qui provoque un champ magnétique induisant un courant électrique notamment dans le cortex préfrontal dorso-latéral. Les effets antidépresseurs sont perçus après une heure de stimulation quotidienne durant plusieurs semaines. On ne connaît pas encore bien les mécanismes d'action de la TMS, on sait cependant que la stimulation des neurones provoque une libération des neurotransmetteurs monoaminergiques rétablissant des connections neuronales. De plus, la TMS induit l'augmentation de l'expression du BDNF, favorisant la neuroplasticité et la formation de nouveaux neurones (Anderson et al., 2016 ; Philip et al., 2018).

4.3 La phytothérapie

La phytothérapie présente une possibilité complémentaire de prise en charge de la dépression légère ou transitoire. Cependant, tout symptôme dépressif nécessite l'avis d'un médecin afin d'en juger sa gravité et l'éventuelle nécessité d'avoir recours à un antidépresseur ou une psychothérapie. Historiquement, de nombreuses plantes ont été utilisées traditionnellement pour traiter les symptômes de ce qui a longtemps été nommé la mélancolie, parmi lesquelles certaines ont fait l'objet d'investigations pharmacologiques et/ou cliniques, justifiant ou non leur usage.

Le millepertuis (*Hypericum perforatum*) est la plante la plus connue dans cette indication, et montre une efficacité dans le traitement des dépressions légères à modérées. Cette plante a fait l'objet de nombreuses études, et plusieurs spécialités la contenant possèdent une AMM, bien que non listées et non remboursées par la sécurité sociale (Mildac®, Prosoft®, Euphyperuis®, Millepertuis Pilège®, Arkogélules Millepertuis®, Elusane Millepertuis®). De très nombreuses autres spécialités à base de millepertuis sont commercialisées en tant que compléments alimentaires. Ses principaux constituants, l'hypericine et l'hyperforine agissent en inhibant faiblement les MAO (hypéricine), en inhibant la recapture de la 5-HT, de la NA et de la DA et en stimulant l'expression de leurs récepteurs (hyperforine). Le millepertuis est intéressant car il présente peu d'effets secondaires. Les plus fréquemment rapportés sont des troubles digestifs et une photosensibilisation. Cependant c'est un puissant inducteur enzymatique du cytochrome P450 (CYP3A4 et CYP2C19) et de la glycoprotéine P, lui valant de nombreuses interactions médicamenteuses. De ce fait, le millepertuis diminue la concentration des molécules ayant un métabolisme hépatique par induction de leur métabolisme. Le risque est donc d'être en sous-dosage, ou en surdosage à l'arrêt du millepertuis si le traitement a été instauré alors que le patient avait déjà commencé à consommer cette plante. Les principales molécules concernées sont notamment les anticoagulants oraux, les contraceptifs oraux microdosés, les immunosuppresseurs et les anticonvulsivants. Cette plante est également à utiliser avec précaution en association avec les antidépresseurs conventionnels, notamment les ISRS et les IMAO qui ont un mécanisme d'action similaire (Wheatley, 1998 ; Kasper et al., 2010).

Si le millepertuis est la plante la plus connue et la plus étudiée dans le traitement de la dépression, de nombreuses autres plantes sont décrites dans la littérature pour leurs

propriétés antidépressives. La liste ci-dessous, non exhaustive, recense les principales plantes présentées dans la littérature comme pouvant être utilisées dans la dépression (Fajemiroye et al., 2016 ; Saki et al., 2014 ; Sarris et al., 2011).

Le griffonia, *Griffonia simplicifolia*, dont la graine contient du 5-HTP, précurseur de la 5-HT, est une plante présentée comme intéressante dans le traitement de la dépression du fait de ses propriétés sérotoninergiques.

L'actée à grappe noire, *Actea racemosa* ou *Cimicifuga racemosa*, a montré avoir des effets dopaminergiques ainsi que des effets au niveau de l'hypothalamus. Elle est utilisée dans le traitement de l'anxiété et de la dépression, mais aussi dans la prise en charge des symptômes de la ménopause. *Actea racemosa* est à utiliser avec précaution en cas d'automédication, en raison de ses propriétés d'inhibiteur enzymatique et de sa toxicité hépatique potentielle (recommandation de suivi biologique).

La passiflore, *Passiflora incarnata*, est utilisée dans la dépression pour ses propriétés GABAergiques. Elle possède cependant pour effets secondaires des troubles digestifs, une tachycardie et un allongement de l'espace QT, rarement observés.

Le safran, *Crocus sativus*, inhibe la recapture de la 5-HT, de la NA et de la DA, et est un agoniste des récepteurs GABA. En plus de ses propriétés antidépressives, des propriétés anxiolytiques lui sont conférées.

Le ginseng, *Panax Ginseng*, est un modulateur de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, un anti-inflammatoire et antioxydant, qui agirait également sur les monoamines. De ce fait, il est présenté comme indiqué dans la dépression, la fatigue et les troubles cognitifs.

La rhodiola, *Rhodiola rosea*, inhibe la MAO-A. Elle augmente les taux de 5-HT, et inhibe la libération de cortisol. La rhodiola est préconisée dans la dépression, l'anxiété et la fatigue.

La lavande vraie, *Lavandula officinalis*, aurait des propriétés GABAergiques.

Le ginkgo, *Ginkgo biloba*, augmenterait la libération de GABA, d'acétylcholine et de NA.

La mélisse, *Melissa officinalis*, a montré une activité GABAergique et une inhibition des MAO. Elle est utilisée dans la dépression et le stress.

La valériane, *Valeriana officinalis*, possède un effet GABAergique en améliorant la réponse des récepteurs GABA_A. Elle est particulièrement indiquée dans les troubles du sommeil, l'agitation et l'anxiété, ainsi que dans l'aide au sevrage (alcool, tabac).

Différentes utilisations sont possibles selon les plantes. En vrac, elle peuvent être utilisées en infusion ou décoction. Les plantes médicinales peuvent également être transformées et présentées sous différentes formes galéniques, telles que les teintures-mères, les poudres, ou les extraits fluides.

Rappelons que l'usage de la phytothérapie dans la prise en charge de la dépression n'a montré son efficacité que dans les cas de dépression légère à modérée. Cependant, tout symptôme dépressif nécessite un avis médical. En outre, certaines plantes sont susceptibles de présenter des effets secondaires ainsi que des interactions médicamenteuses importantes, et doivent être utilisées avec précaution en association avec un antidépresseur conventionnel.

Le millepertuis est la seule plante ayant une indication pleine et entière dans la dépression, d'usage bien établi (*Well established Use*) selon l'Agence Européenne du Médicament (EMA). De ce fait, elle est la principale utilisée et représente la majeure part du marché de la phytothérapie dans la prise en charge des troubles anxieux et dépressifs. Néanmoins, d'autres plantes arrivent sur le marché et la justification de leur usage, souvent basée plutôt sur leur composition phytochimique que sur un usage traditionnel, mérite que l'on s'y attarde. C'est le cas du *Griffonia simplicifolia*, riche en 5-HTP.

PARTIE II :

LE 5-HTP

1 **Généralités**

Nous avons vu précédemment qu'une des hypothèses concernant l'étiologie de la dépression est un déficit en neurotransmetteurs monoaminergiques, notamment la 5-HT. Parmi les traitements antidépresseurs conventionnels, certains permettent d'inhiber le mécanisme de recapture de la 5-HT, d'autres sont des agonistes sérotoninergiques ou agissent sur les récepteurs impliqués dans le rétrocontrôle de la libération de 5-HT. Nous pouvons toutefois constater qu'aucun de ces traitements ne propose une simple supplémentation en 5-HT. En effet, ce neurotransmetteur ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique, et une administration de 5-HT ne permet donc qu'une action périphérique. C'est pourquoi il pourrait être intéressant de se tourner vers l'utilisation d'un précurseur de la 5-HT capable de traverser la barrière hémato-encéphalique : nous avons vu dans le paragraphe 3.1.1.2. que la 5-HT est synthétisée à partir d'un acide aminé essentiel, le tryptophane, lui-même étant transformé en 5-HTP, pour être enfin métabolisé en 5-HT. Ceci est l'origine de la présence sur le marché des antidépresseurs de divers produits contenant du 5-HTP, dont une plante, *Griffonia simplicifolia*.

Dans les paragraphes suivants, nous allons revoir de façon plus détaillée les différentes étapes de la synthèse de la 5-HT neuronale. Nous verrons comment la synthèse de la 5-HT dépend de la biodisponibilité du tryptophane et du 5-HTP dans le cerveau, et si le 5-HTP peut être intéressant dans le but d'augmenter les taux de 5-HT dans le SNC.

2 **Du tryptophane à la 5-HT, bases pharmacologiques**

Nous avons vu que la synthèse de la 5-HT se fait en deux étapes. Hydroxylation du tryptophane en 5-HTP et décarboxylation du 5-HTP. On a pu constater chez les patients dépressifs un taux particulièrement bas de tryptophane dans le sang (Coppen et al., 1973). Il est donc logique de penser qu'un supplément en tryptophane pourrait aider à accroître la synthèse de 5-HT dans le cerveau. Nous étudierons dans les paragraphes suivants le métabolisme du tryptophane ainsi que celui du 5-HTP.

2.1 Le tryptophane

2.1.1 Généralités

Le tryptophane est un acide aminé essentiel, c'est à dire qu'il n'est pas synthétisé par le corps, et son apport se fait uniquement par l'alimentation, par l'ingestion de protéines (Le Floch, 2010). Le tryptophane est l'acide aminé présent dans les plus faibles proportions dans le sang, et dans les protéines. On retrouve en moyenne 1,2 g de tryptophane pour 100 g de protéine. Il est impliqué dans plusieurs fonctions physiologiques, telle la synthèse de la 5-HT et de la niacine et il entre dans la composition de nombreuses protéines. Les différentes voies métaboliques du tryptophane entrent en compétition, c'est pourquoi un supplément en tryptophane peut s'avérer utile afin d'éviter des déséquilibres.

2.1.2 Apports dans l'alimentation

Selon l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments (AFSSA), les besoins journaliers en tryptophane sont de 4 mg/kg, soit en moyenne 200 mg (AFSSA, 2009). L'apport moyen chez l'adulte en Europe occidentale est de 900 mg par jour. On considère qu'actuellement en France, le besoin journalier en tryptophane est couvert dans toute la population.

D'après le site Passeport Santé⁸, on en retrouve principalement dans le riz complet, les viandes et volailles, les produits laitiers, les œufs, les protéines de soja, les arachides, le poisson, les légumineuses, le chocolat, les bananes, les amandes, les noix de cajou et la levure de bière.

2.1.3 Métabolisme du tryptophane

Nous avons vu précédemment que l'apport en tryptophane est optimal en Europe occidentale. Pourtant plusieurs études ont pu montrer que l'on constatait un taux plus bas de tryptophane dans le sang de patients dépressifs comparé à des patients sains (Coppen, 1973). Si l'apport en tryptophane est suffisant, il est intéressant d'étudier le

⁸ https://www.passeportsante.net/fr/Nutrition/PalmaresNutriments/Fiche.aspx?doc=tryptophane_nu consulté le 10 juin 2018.

métabolisme auquel il est soumis afin de comprendre pourquoi son taux plasmatique peut être diminué.

2.1.3.1 Synthèse de protéines

Le tryptophane entre dans la composition de nombreuses protéines. Des études ont montré qu'après l'administration d'une préparation riche en acides aminés neutres sans tryptophane, on observait une réduction des taux de 5-HT dans le cerveau. En effet, l'administration de ces acides aminés induit une importante production de protéines, consommant ainsi le tryptophane périphérique (Williams et al., 1999).

2.1.3.2 Voie métabolique de la kynurénine

Le tryptophane est utilisé en majeure partie dans la voie métabolique de la kynurénine pour aboutir à la synthèse de la niacine (Le Floc'h et al., 2010). Il est métabolisé par deux enzymes, l'IDO et la tryptophane 2,3-dioxygénase (TDO). Ces enzymes sont présentes aussi bien en périphérie que dans le cerveau (Ruddick et al., 2006). L'IDO et la TDO sont stimulées par les cytokines pro-inflammatoires telles que l'IFN- γ ainsi que par les corticoïdes. En revanche, elles sont inhibées par la mélatonine et par une concentration supraphysiologique de tryptophane. Ces enzymes réduisent donc la quantité de tryptophane disponible pour être utilisée dans la synthèse de la 5-HT. On estime que 90 % du tryptophane sanguin est utilisé dans cette voie métabolique (Le Floc'h et al., 2010). La biodisponibilité du tryptophane dépend donc essentiellement de l'activité de ces deux enzymes.

2.1.3.3 Synthèse du 5-HTP à partir du tryptophane

Le 5-HTP est un acide aminé aromatique. Produit à partir du tryptophane, il est le métabolite intermédiaire de la synthèse de la 5-HT. La transformation du tryptophane en 5-HTP se fait au niveau cérébral grâce à l'intervention d'une enzyme, la L-tryptophane-5-mono-oxygénase, plus couramment appelée la TPH. Cette première étape de synthèse de la 5-HT est l'étape limitante. La TPH fonctionne avec un cofacteur, le BH₄, également appelé tétrahydrobioptérine. Cette enzyme se décline en deux isoformes : la TPH1 se retrouve dans les cellules entérochromaffines (nous avons en effet vu que la 5-HT est synthétisée également au niveau de l'intestin), et la TPH2 dans les neurones. Plusieurs facteurs peuvent influencer l'activité de la TPH. Ainsi le stress, l'insulino-résistance, une carence en vitamine B₆ et en magnésium, et une concentration trop

élevée en tryptophane vont l'inhiber (Turner et al., 2005 ; Birsdall, 1998 ; Neumeister, 2003).

La TPH n'est pas saturée par le tryptophane, c'est pourquoi son activité dépend de la biodisponibilité de cet acide aminé (Le Floc'h et al., 2011).

2.1.3.4 Métabolisme du 5-HTP en 5-HT

Le 5-HTP synthétisé à partir du tryptophane est décarboxylé en 5-HT par une enzyme, la *Aromatic L-amino acid decarboxylase*. Cette enzyme fonctionne avec un cofacteur, la vitamine B6 ou pyridoxine. Notons qu'elle a pour cibles différents acides aminés et permet notamment la synthèse de L-DOPA en DA (Neumeister, 2003).

2.1.3.5 Transport à travers la barrière hémato-encéphalique

La 5-HT ne passe pas la barrière hémato-encéphalique. La synthèse de la 5-HT neuronale doit donc se faire dans le SNC. L'administration d'une solution riche en acides aminés neutres, sans tryptophane, comme décrit en 2.1.3.1. induit une baisse du taux de tryptophane cérébral pour une deuxième raison. En effet, le tryptophane passe la barrière hémato-encéphalique grâce à un transporteur qui est également sollicité pour le transport d'autres acides aminés (la tyrosine, la phénylalanine, la valine, la leucine et l'isoleucine). C'est pourquoi le transport du tryptophane entre en concurrence avec celui des autres acides aminés. Nous pouvons noter qu'un taux élevé de kynurénine inhibe également le transport de tryptophane dans le SNC (Birsdall, 1998).

2.1.3.6 Paramètres influant le métabolisme du tryptophane

De ces derniers paragraphes nous pouvons conclure que différents facteurs agissent sur le métabolisme du tryptophane et diminuent sa biodisponibilité dans le sang et dans le cerveau (Figure 7). Ainsi le stress, un taux élevé en cortisone, un déficit en vitamine B6, un taux trop élevé en kynurénine et certaines cytokines pro-inflammatoires augmentent son métabolisme en niacine et donc diminuent sa biodisponibilité pour la synthèse de la 5-HT. Un apport d'autres acides aminés (par l'ingestion de protéines par exemple) diminue également la biodisponibilité du tryptophane, en favorisant son incorporation dans la synthèse de protéines et diminue le transport de tryptophane dans le cerveau (Birsdall, 1998).

Au final, moins de 1 % du tryptophane ingéré est utilisé pour la synthèse de la 5-HT (Le Floc'h, 2010).

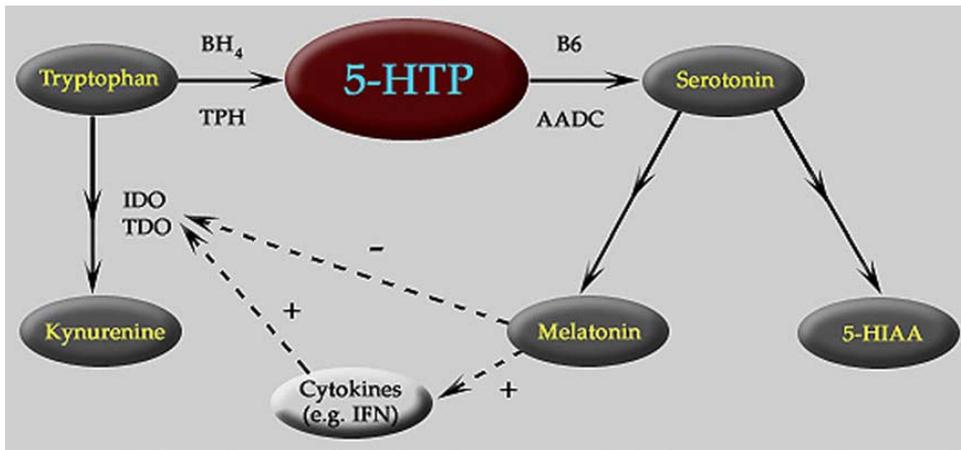


Figure 7 : Régulation biochimique de la biodisponibilité du tryptophane (d'après Turner et al., 2005)

2.2 Le 5-HTP

2.2.1 Généralités

Comme nous l'avons vu, le 5-HTP endogène est produit à partir de l'hydroxylation du tryptophane : c'est le précurseur immédiat de la 5-HT (Figure 8). Partant de ce principe, cet acide aminé modifié est commercialisé sous forme de complément alimentaire en étant extrait d'une plante d'Afrique, *Griffonia simplicifolia*, ou encore comme médicament dans le traitement de myoclonies, pour son effet potentiel sur l'augmentation des taux de 5-HT.

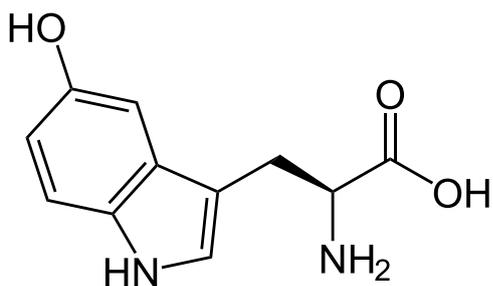


Figure 8 : Structure du 5-HTP

2.2.2 Absorption et biodisponibilité

Le 5-HTP est très bien absorbé par voie orale. En effet, 70 % du 5-HTP ingéré se retrouve dans le sang (Birdsall, 1998). Contrairement au tryptophane, le 5-HTP n'est pas utilisé dans la synthèse d'autres protéines, ni impliqué dans une autre voie métabolique

que celle de la synthèse de la 5-HT. Il est de même intéressant de constater que le 5-HTP est capable de traverser la barrière hémato-encéphalique sans avoir besoin de transporteur. Ceci confère au 5-HTP une meilleure biodisponibilité que le tryptophane pour la synthèse de 5-HT neuronale.

2.2.3 Métabolisme

Nous avons vu précédemment que le 5-HTP est métabolisé en 5-HT par une décarboxylase qui agit sur différents acides L-aminés aromatiques dont le L-DOPA pour le métaboliser en DA. Cette enzyme est présente aussi bien en périphérie que dans le SNC, ce qui implique qu'une partie de la 5-HTP soit métabolisée en 5-HT au niveau périphérique. Or la 5-HT neuronale ne passant pas la barrière hémato-encéphalique, il faut donc que la décarboxylation du 5-HTP ait lieu dans le cerveau pour avoir un effet sérotoninergique central. Sur cette base biochimique, l'addition d'un inhibiteur de la décarboxylase, la carbidopa, utilisée dans le traitement de la maladie de parkinson, devrait permettre d'inhiber l'action périphérique de l'enzyme et ainsi augmenter le passage du 5-HTP dans le SNC pour que la synthèse de la 5-HT y soit augmentée ou rétablie, en particulier dans la dépression (Gijsman, et al., 2002).

3 *Le 5-HTP dans le traitement de la dépression*

3.1 Études ouvertes

Depuis les années 1970, plusieurs études ont cherché à montrer l'efficacité du 5-HTP dans le traitement de la dépression (Birdsall, 1998). Nous pouvons relever plusieurs études ouvertes avec l'administration de différentes doses de 5-HTP.

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, alors qu'un antidépresseur conventionnel peut ne montrer des résultats qu'au bout de quatre semaines de traitement (Sano, 1972).

Une autre équipe de chercheurs a évalué l'efficacité du 5-HTP chez cinquante-neuf patients en leur administrant une dose quotidienne de 150 à 300 mg de 5-HTP. Le traitement a montré une amélioration chez quarante patients, soit 68 %. Chez 80 % de ces quarante patients, l'efficacité a commencé à apparaître au bout de deux semaines de traitement (Nakajima et al., 1978).

3.2 Études en double-aveugle

Des études ont également été menées en double aveugle en comparant l'efficacité du 5-HTP à un placebo. Ainsi, il a été administré une dose de 200 à 3000 mg par jour de 5-HTP à cinq patients en dépression sévère et un placebo à cinq autres. On a pu observer 60 % d'amélioration avec le 5-HTP et aucune amélioration avec le placebo (van Praag et al., 1972).

Une étude a utilisé une dose de 200 mg de 5-HTP associé à un inhibiteur de décarboxylase périphérique (rappelons qu'une partie du 5-HTP est décarboxylée en 5-HT en périphérie, or la 5-HT ne passe pas la barrière hémato-encéphalique) et l'a comparé à du tryptophane et à un placebo. Le 5-HTP est plus efficace que le tryptophane et le placebo (van Praag, 1984).

Une autre étude a comparé l'efficacité de l'administration de 200 mg de 5-HTP associé à un inhibiteur de décarboxylase périphérique, à la clomipramine, un antidépresseur tricyclique ainsi qu'à un placebo. Il en résulte que le 5-HTP est aussi efficace que la clomipramine, et plus efficace que le placebo (van Praag, 1979).

Une équipe de chercheurs a évalué l'efficacité du 5-HTP associé à la clomipramine comparée à la clomipramine seule. Un groupe de patients a reçu quotidiennement 50 mg de clomipramine et 300 mg de 5-HTP tandis que l'autre n'a reçu que la clomipramine. Au bout de vingt-huit jours il a été mis en évidence une nette amélioration des symptômes dépressifs chez la moitié des patients du groupe traité avec le 5-HTP et seulement chez 36 % des patients traités par clomipramine seule (Nardini et al., 1983).

L'efficacité du 5-HTP a également été comparée à un ISRS, la fluvoxamine. Trente-quatre patients ont reçu 100 mg de 5-HTP, et vingt-neuf patients 150 mg de fluvoxamine. On a pu noter une amélioration des symptômes dépressifs chez respectivement vingt-sept et vingt-trois patients, soit chez 69 % des patients de chaque groupe. On peut en conclure que le 5-HTP est aussi efficace que la fluvoxamine (Poeldinger et al., 1991). Cependant

cette étude ne compare pas le 5-HTP et la fluvoxamine à un placebo, et ne permet donc pas de dire si ces deux traitements sont réellement efficaces dans le traitement de la dépression.

3.3 Conclusion

La répétition de résultats positifs peut permettre de conclure à une efficacité potentielle du 5-HTP dans le traitement de la dépression. Cependant peu d'études ont évalué l'efficacité du 5-HTP seul, et les études sans comparaison avec un placebo sont difficilement interprétables, surtout dans le traitement d'une pathologie telle que la dépression dans laquelle l'effet placebo est très important.

L'efficacité du 5-HTP par voie orale dans le traitement de la dépression est toutefois controversée pour différentes raisons. Nous savons que le 5-HTP est en grande partie décarboxylé en périphérie, ce qui diminue donc son passage dans le cerveau. Cependant, les inhibiteurs de décarboxylase, tels que les antiparkinsonniens, pourraient empêcher la décarboxylation périphérique. Il pourrait être intéressant que des études comparent l'efficacité du 5-HTP seul au 5-HTP associé à un inhibiteur de décarboxylase.

Enfin, une étude a mesuré l'absorption du 5-HTP dans le cerveau en utilisant la méthode de tomographie par émission de positon. Un groupe de patients dépressifs et un groupe de volontaires sains ont ingéré du 5-HTP radiomarqué : les résultats ont montré que l'absorption du 5-HTP dans le cerveau est beaucoup plus faible chez les patients dépressifs que chez les volontaires sains (Agren et al., 1991). Il en a été déduit que le passage du 5-HTP à travers la barrière hémato-encéphalique est compromis dans la dépression. Ainsi, l'ingestion de 5-HTP par voie orale ne serait pas efficace dans le traitement de la dépression puisqu'il n'atteindrait pas le cerveau en quantité suffisante.

4 *Autres utilisations du 5-HTP*

Actuellement, un seul médicament composé de 5-HTP existe aujourd'hui. Il s'agit de la Lévetonine®, indiquée dans le traitement du syndrome des myoclonies post-anoxiques de Lance et Adams. Plusieurs études ont été faites afin de démontrer l'efficacité du 5-

HTP dans diverses pathologies à composante sérotoninergique telles que l'anxiété, les troubles de l'appétit, la migraine, les troubles du sommeil, la fibromyalgie et la maladie de Parkinson. Ces études sont cependant souvent peu nombreuses et portent sur peu de patients. De ce fait elles ne permettent pas de prouver l'efficacité du 5-HTP dans ces indications.

4.1 Syndrome des myoclonies post-anoxiques

L'oxitriptan, commercialisé sous le nom de Lévonine® (liste I), correspond au 5-HTP sous sa forme lévogyre, qui semblerait être plus active que le mélange racémique (Dorosz et al., 2016). Ce médicament met à profit les effets périphériques du 5-HTP : la Lévonine® est indiquée dans le traitement du syndrome des myoclonies post-anoxiques de Lance et Adams, caractérisé par des contractions musculaires rapides et involontaires survenant après une anoxie cérébrale (Viallet et al., 2005). Elles seraient dues à une déplétion sérotoninergique causée par un dysfonctionnement notamment des noyaux réticulaires du tronc cérébral et des noyaux du raphé. La Lévonine® se présente sous forme de gélules dosées à 100 mg d'oxitriptan. La posologie est de 700 à 1000 mg par jour, en trois prises au cours des repas. En début de traitement, la posologie doit être augmentée progressivement sur deux à quatre semaines. On observe les effets en sept jours.

Les effets indésirables mentionnés sont des nausées, vomissements et diarrhées, une somnolence, des céphalées, une allergie, de l'urticaire et dans de rares cas une hyperéosinophilie-myalgie. On peut observer de plus une rhinite, une désinhibition, de l'agitation et de l'irritabilité.

La Lévonine® est contre-indiquée avec les antidépresseurs imipraminiques et IMAO car cela risquerait d'induire un surdosage en 5-HT et donc un syndrome sérotoninergique.

4.2 Anxiété et troubles paniques

Un déficit en tryptophane, diminuant la biodisponibilité de la 5-HT, implique une plus grande vulnérabilité à l'anxiété chez les patients dépressifs. Une étude a comparé l'effet

du 5-HTP à celui d'un placebo chez vingt-quatre patients souffrants de troubles paniques et vingt-quatre volontaires sains. Après l'administration de 5-HTP ou du placebo, les participants ont inhalé un gaz constitué d'un mélange de dioxyde de carbone et d'oxygène, créant une sensation de malaise et d'anxiété. Les patients souffrant de trouble panique et ayant reçu du 5-HTP ont moins souffert de symptôme d'anxiété ou de crise de panique que ceux ayant reçu le placebo. A l'inverse, le 5-HTP n'a pas montré une efficacité supérieure au placebo chez les volontaires sains. Le 5-HTP pourrait donc aider à réduire les symptômes d'anxiété chez les patients souffrant de troubles paniques (Schruers et al., 2002).

4.3 Perte de poids

La 5-HT joue également un rôle important dans le comportement alimentaire. Il a été montré qu'un régime pauvre en tryptophane augmente significativement l'appétit. En effet, une déplétion en tryptophane implique une diminution du taux de 5-HT dans le cerveau et cela va avoir pour conséquence la stimulation des centres de contrôle de l'appétit. Des études ont également montré que l'ingestion d'aliments riches en sucres augment le passage de tryptophane dans le cerveau. Au contraire, un faible niveau de 5-HT dans le cerveau accroît l'envie de sucre et augmente donc les risques d'obésité. (Wurtman et Wurtman, 1995). Une étude en double aveugle a ainsi montré que l'administration quotidienne de 5-HTP durant cinq semaines chez dix-neuf femmes obèses favorise une diminution de l'apport alimentaire et une perte de poids (Ceci et al., 1989). Une supplémentation en 5-HTP permettrait ainsi d'augmenter le taux de 5-HT et d'aider à contrôler l'appétit et de ce fait, de réduire l'apport calorique.

4.4 Migraine

Une des hypothèses de l'étiologie de la crise migraineuse met en cause un déséquilibre sérotoninergique. Il a été observé une augmentation du 5-HIAA, métabolite de la 5-HT, dans les urines durant la crise migraineuse. Cela signifie que la 5-HT est dégradée de façon beaucoup plus accrue. Plusieurs études ont comparé le 5-HTP au méthysergide, un médicament utilisé dans la prévention des crises migraineuses. Il en résulte que le 5-

HTP montre la même efficacité dans la réduction des crises migraineuses, mais présente moins d'effets secondaires (Titus et al., 1986).

4.5 Sommeil

La mélatonine est un métabolite de la 5-HT, synthétisée dans la glande pinéale la nuit. Cette hormone est impliquée dans la régulation des cycles circadiens, de ce fait elle favorise le sommeil notamment en diminuant les temps d'endormissement et en améliorant sa qualité. Un apport en 5-HTP permettrait d'augmenter le taux de 5-HT et parallèlement le taux de mélatonine. Il a été montré qu'un apport en 5-HTP augmente la phase de sommeil paradoxal, sans augmenter la durée totale du temps de sommeil. Au contraire, les temps de phases de sommeil léger diminuent (Wyatt et al., 1971).

De plus, le 5-HTP pourrait avoir un impact positif dans le traitement des terreurs nocturnes chez l'enfant. Une étude a été faite sur un groupe de quarante-cinq enfants ayant des terreurs nocturnes. Trente-et-un d'entre eux ont reçu du 5-HTP au moment du coucher. Au bout d'un mois de traitement, 93,5 % des enfants traités par le principe actif ne présentaient plus de terreurs nocturnes contre seulement 28,6 % dans le groupe d'enfants non traités. Six mois plus tard, 83,9 % des enfants ayant reçu du 5-HTP ne présentaient plus de terreurs nocturnes (Bruni et al., 2004). Ces résultats suggèrent donc que le 5-HTP pourrait induire une amélioration des terreurs nocturnes.

4.6 Fibromyalgie

La fibromyalgie est une maladie chronique, caractérisée par des douleurs diffuses, une fatigue anormale et des troubles du sommeil. Des troubles psychologiques y sont notamment associés, tels qu'un syndrome dépressif et de l'anxiété. L'étiologie de cette maladie est actuellement mal connue, cependant il semblerait que les patients fibromyalgiques possèdent un taux de 5-HT anormalement bas. Nous pouvons relater deux études ayant montré une efficacité du 5-HTP dans la prise en charge des symptômes de la fibromyalgie. La première étude en double-aveugle porte sur cinquante patients souffrant de fibromyalgie : elle montre que le 5-HTP administré à une dose de 100 mg trois fois par jour améliore significativement les symptômes de la

fibromyalgie, comparé au placebo (Caruso et al., 1990). La seconde étude, ouverte, porte également sur cinquante patients recevant 100 mg de 5-HTP trois fois par jour, sur une durée de quatre-vingt-dix jours. Les analyses des résultats montrent que les symptômes de la maladie sont améliorés au cours de cette période, avec un effet maximum atteint au bout de trente jours (Puttini et Caruso, 1992).

Il est important de noter que la qualité du sommeil des personnes fibromyalgiques est en général altérée avec notamment une réduction du sommeil paradoxal, ce qui peut être relié avec le fait que le manque de sommeil augmente le risque de développer des douleurs chroniques (Choy, 2015). Ainsi, l'effet bénéfique de la prise 5-HTP sur la qualité de sommeil, pourrait expliquer la diminution des symptômes douloureux chez les patients fibromyalgiques.

4.7 Maladie de Parkinson

La maladie de Parkinson est une maladie neurodégénérative, caractérisée en particulier par la destruction des neurones dopaminergiques. La dépression est très fréquente chez les patients parkinsoniens. Souvent, les troubles dépressifs apparaissent même avant les troubles moteurs liés à la maladie de Parkinson. Selon plusieurs études, la prévalence moyenne de dépression chez les parkinsoniens est de 46 %, et il a été observé une diminution des niveaux de 5-HT chez ces patients. La prise de 5-HTP associé à un traitement antiparkinsonien, le Sinemet (composé de L-Dopa et de carbidopa), pourrait ainsi présenter un intérêt dans le traitement de la maladie de Parkinson en contrant les effets secondaires de la L-Dopa sur le sommeil et l'humeur, et en améliorant les symptômes de dépression. Une étude a été menée en ce sens sur sept patients, tous traités par Sinemet. Ils ont reçu une dose de 75 mg de 5-HTP qui a été augmentée tous les trois jours de 25 mg jusqu'à amélioration de la dépression, sans dépasser un maximum de 500 mg de 5-HTP, ceci durant quatre mois. On a pu noter une amélioration de la dépression chez six patients sur sept. Seul un patient n'a pas répondu au traitement, malgré une dose de 500 mg de 5-HTP (Mayeux et al., 1988).

5 Toxicité

Si plusieurs études ont cherché à prouver l'efficacité du 5-HTP dans de nombreuses indications, peu d'informations concernant la toxicité du 5-HTP sont disponibles. Nous évoquerons dans ce chapitre deux effets secondaires potentiels : le syndrome sérotoninergique, conséquence d'un excès de 5-HT, et le syndrome éosinophilie-myalgie (SEM) qui serait imputé à des contaminants résultants de la synthèse de 5-HTP par biotechnologie. Nous verrons ensuite d'autres effets secondaires mentionnés par le Vidal à propos de la Lévonine® et par les sites internet Passeport Santé et Medscape.

5.1 Syndrome sérotoninergique

5.1.1 Etiologie

Le syndrome sérotoninergique résulte d'une hyperstimulation des récepteurs sérotoninergiques, due à une élévation anormale des taux de 5-HT. Ce syndrome fait suite à un surdosage, une interaction médicamenteuse mais aussi un traitement donné aux doses recommandées de molécules sérotoninergiques. Il se manifeste en général rapidement, dans les vingt-quatre heures suivant la prise de la molécule. Parmi les molécules impliquées, on retrouve les antidépresseurs ayant une action sérotoninergique, notamment les ISRS et IRSNA, les AD3C et les IMAO, les opioïdes (incluant notamment des analgésiques tels que le tramadol ou le fentanyl), et également des molécules disponibles sans ordonnances tels que le dextrométhorphan utilisé dans le traitement de la toux, le millepertuis pour la dépression ou encore les compléments alimentaires à base de tryptophane et 5-HTP. De même sont incriminées la consommation de certaines substances illicites, comme la cocaïne, le LSD ou l'ecstasy (Tableau 1) (Jurek et al., 2019).

Molécules incriminées (seules ou en association) et mécanismes d'action.

	Inhibition de la recapture de la sérotonine	Inhibition du métabolisme du sérotonine	Augmentation de la synthèse de sérotonine	Augmentation du relargage de sérotonine	Agoniste des récepteurs post-synaptiques
IRSS/IRSNa	Citalopram, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline, duloxétine, venlafaxine				
Tricycliques	Amitriptyline, amoxapine, clomipramine, imipramine, nortriptyline, trimipramine				
IMAO		Isocarboxazide, linézolide, phénélzine, sélégiline, tranlycypromine, moclobémide			
Autres antidépresseurs	Bupropion, néfazodone, trazodone			Mirtazapine	Mirtazapine, trazodone
Opiacés	Méthadone, pentazocine, péthidine, tapentadol, tramadol, fentanyl			Mépéridine, oxycodone, tramadol	Fentanyl, mépéridine
Amphétamines	Phentermine		Phentermine	Phentermine	
Antiémétiques	Granisétron, ondansétron				
Anxiolytiques		Buspirone			Buspirone
Substances illicites	Cocaïne, MDMA, cathinones		Cocaïne	MDMA, cathinones, méthylphénidate	LSD, N-BOMe
Substance sans ordonnances	Millepertuis	Millepertuis	L-tryptophane		
Autres	Dextrométhorphan, mépéridine	Triptans, bleu de méthylène		L-dopa, dextrométhorphan	Triptans, dihydroergotamine, lithium (agoniste non spé), métoclopramide

LSD : diéthylamide de l'acide lysergique ; IMAO : inhibiteur de la monoamine oxydase ; MDMA : méthylènedioxyméthamphétamine ; IRSNa : inhibiteur de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline ; IRSS : inhibiteur sélectif de recapture de la sérotonine.

Tableau 1 : Molécules incriminées dans le syndrome sérotoninergique et mécanisme d'action (d'après Jurek et al., 2019)

5.1.2 Clinique

Les symptômes du syndrome sérotoninergique sont peu spécifiques c'est pourquoi ils peuvent être confondus avec d'autres diagnostics. Le syndrome sérotoninergique se manifeste par des symptômes plus ou moins sévères, et s'il n'est pas pris en charge suffisamment tôt peut engager le pronostic vital.

Ce syndrome se caractérise par une triade de manifestations cognitivo-comportementales, neuromusculaire et végétatives :

- *Symptômes cognitivo-comportementaux :*

Ceux-ci comprennent une anxiété, une impatience, une irritabilité, une agitation, une confusion, des troubles de la vigilance, un état hypomane ou des hallucinations.

- *Symptômes neuromusculaires (touchent surtout les membres inférieurs) :*

Il s'agit des symptômes les plus spécifiques du syndrome sérotoninergique, caractérisé par des tremblements musculaires, des myoclonies, des akathisies (impatiences motrices), des troubles de la coordination, une hyperréflexie, une augmentation du tonus musculaire. L'examen ophtalmologique relève fréquemment une mydriase, et un clonus oculaire.

- *Symptômes végétatifs :*

On retrouve principalement une sudation excessive, une hyperthermie, une tachycardie, une hypertension artérielle, des nausées ou vomissements ainsi que des diarrhées.

Dans les formes les plus sévères, l'hypertension artérielle et la tachycardie évoluent vers une hypotension conduisant à un état de choc. De plus, une élévation considérable de la température, parfois jusqu'à 41°C, peut aboutir à une défaillance multi-viscérale se manifestant par un coma, des convulsions, une acidose lactique, une rhabdomyolyse, une insuffisance hépatique, une insuffisance rénale et une coagulation intravasculaire disséminée.

5.1.3 Diagnostic

Il n'existe pas de biomarqueur permettant de mettre en évidence un syndrome sérotoninergique. Le diagnostic se base tout d'abord sur un interrogatoire afin de savoir si le patient a consommé une substance sérotoninergique, soit un médicament, un complément alimentaire ou une substance illicite. Lorsque la consommation d'un agent sérotoninergique a été identifiée, un examen clinique permet de poser le diagnostic. Pour guider cet examen, des critères diagnostiques ont été proposés par plusieurs auteurs. Radomski propose par exemple un tableau en distinguant les symptômes majeurs des symptômes mineurs (Tableau 2) (Radomski et al., 2000), tandis que Dunkley suggère un algorithme décisionnel en s'appuyant notamment sur les signes neuromusculaires (Figure 9) (Dunkley et al., 2003). Afin de confirmer le diagnostic du syndrome sérotoninergique, il est cependant essentiel d'éliminer toutes autres causes pouvant induire des symptômes similaires, tel un processus infectieux, neurologique ou métabolique aigu ou encore d'autres effets indésirables médicamenteux ou un syndrome de sevrage.

1. Apparition, suite à l'ajout ou l'augmentation d'un agent sérotoninergique, d'au moins 4 de ces symptômes majeurs (ou 3 majeurs et 2 mineurs)

Symptômes majeurs	Symptômes mineurs
<i>État mental</i>	
Trouble de la conscience	Agitation
Humeur élevée	Insomnie
Trouble de la vigilance/Coma	
<i>Symptômes neurologiques</i>	
Myoclonies	Ataxie
Tremblements	Mydriase
Frissons	Akathisie
Rigidité	
Hyperréflexie	
<i>Symptômes végétatifs</i>	
Fièvre	Tachycardie
Sueur	Tachypnée/dyspnée
	Diarrhées
	Hyper/hypotension

2. Les éléments cliniques présentés ne sont pas antérieurs à la mise en place de la substance sérotoninergique
3. Les autres étiologies (ex. : infectieuses, métaboliques, endocrines) ont été exclues
4. Ces éléments ne sont pas en lien avec un traitement par neuroleptique

Tableau 2 : Critères diagnostiques du syndrome sérotoninergique (d'après Radomski et al., 2000)

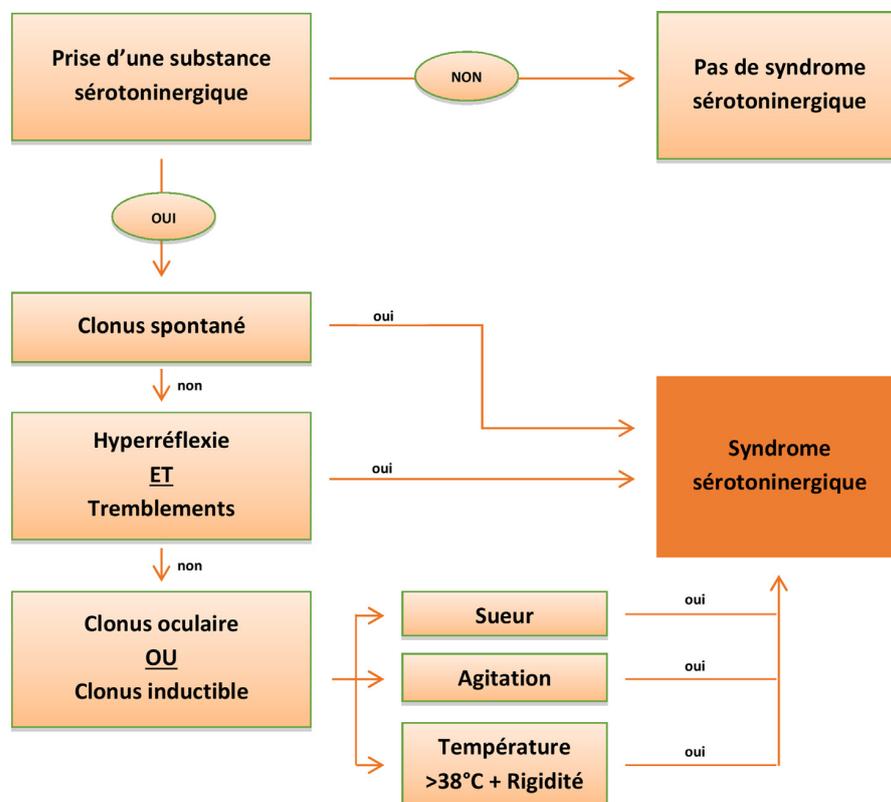


Figure 9 : Algorithme décisionnel du syndrome sérotoninergique (d'après Dunkley et al., 2003)

5.1.4 Prise en charge

La prise en charge précoce permet d'éviter une évolution vers une forme grave. Elle débute bien entendu par l'éviction de la substance concernée, ce qui permet dans la majorité des cas de diminuer considérablement les symptômes. Le traitement est ensuite essentiellement symptomatique. Une sédation par benzodiazépine diminue l'agitation et l'hypertonie, et de ce fait traite l'hyperthermie. Lorsque cela est nécessaire, il est possible d'avoir recours à un antagoniste des récepteurs à la 5-HT, le principal étant la cyproheptadine, un antihistaminique H1 et antagoniste des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2A}.

5.2 Syndrome éosinophilie-myalgie

Le SEM a été décrit pour la première fois aux Etats-Unis en 1989 lors d'une épidémie ayant touché 1500 personnes et causé trente-sept décès (FDA, 2001 ; McKeon et al., 1994 ; Blackburn, 1997). Ce syndrome se caractérise notamment par de brutales douleurs invalidantes et une hyperéosinophilie, ainsi qu'une fatigue, une arthralgie, des éruptions cutanées, une toux, une dyspnée, un œdème, une sclérodémie au niveau du tronc et des extrémités. Le SEM a été attribué à la prise de compléments alimentaires à base de tryptophane. À la suite de cela, la *Food and Drug* administration (FDA) a interdit la commercialisation de compléments alimentaires à base de tryptophane aux Etats-Unis, ce qui a suscité un engouement pour le 5-HTP, utilisé dès lors à la place du tryptophane. Il a ensuite été montré que la majorité du tryptophane incriminé était fabriqué par le même laboratoire japonais et que la toxicité est due à des impuretés provenant du procédé de fabrication par génie génétique. De ce fait, la FDA a de nouveau autorisé la commercialisation de tryptophane aux Etats-Unis. Cependant, toutes les personnes ayant consommé du tryptophane provenant de ce laboratoire n'ont pas été touchées par le SEM, et d'autres cas de ce syndrome ont été rapportés, étant survenus avant ou après l'épidémie de 1989. Il en a été conclu que d'autres marques de complément alimentaire à base de tryptophane pourraient être impliquées dans le SEM. Certaines études ont également relaté des cas de SME après ingestion de 5-HTP (Jouvray et al., 2014, Joly et al., 1980). D'autres études affirment qu'aucun contaminant n'a été

retrouvé dans les compléments alimentaires à base de 5-HTP commercialisés. De plus, le 5-HTP commercialisé provient de la graine de *Griffonia simplicifolia* et n'est donc pas soumis aux mêmes procédés de fabrication que le tryptophane pouvant causer une contamination (Das et al., 2004). Une étude en 2004 a cependant émis l'hypothèse selon laquelle le SEM ne serait pas dû aux impuretés, mais à une modification du métabolisme de l'histamine due au tryptophane (Smith et Garrett, 2005). L'étiologie du SEM reste cependant incertaine, et semble de toute évidence liée à l'ingestion de tryptophane et pourrait également avoir un lien avec l'ingestion de 5-HTP. En 2001, la FDA a invité à utiliser les compléments alimentaires à base de tryptophane et de 5-HTP avec précaution en raison de cette maladie grave pouvant y être associée.

5.1 Autres effets secondaires

La page concernant le 5-HTP du site Passeport Santé⁹ évoque de légers troubles gastro-intestinaux et une somnolence. Le site Medscape¹⁰ rapporte quelques effets secondaires tels que de l'anorexie, un SEM, une éosinophilie asymptomatique, des manifestations gastro-intestinales (nausées, vomissement, diarrhée, flatulence), ainsi que des brûlures d'estomac.

Nous pouvons toutefois consulter l'article du Vidal concernant la Lévonine®¹¹, forme lévogyre du 5-HTP, pour des doses allant de 700 à 1000 mg par jour (à titre de comparaison, le site Passeport Santé suggère une posologie allant de 50 à 100 mg par jour pour le traitement de la dépression, tandis que le site Medscape propose une posologie allant de 150 à 300 mg par jour). Il y est indiqué que 30 % des patients prenant ce traitement présentent des effets secondaires, les affections gastro-intestinales touchent 23 % des patients. Les nausées et vomissements sont des effets secondaires très fréquents, touchant plus d'un patient sur dix. Parmi les effets fréquents (concernant plus d'un patient sur cent) sont notés une désinhibition, une agitation, une irritabilité, une agressivité, une euphorie, des confusions, une somnolence, des

⁹ https://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=5_htp_ps consulté le 27 juillet 2019.

¹⁰ <https://reference.medscape.com/drug/5hydroxytryptophan-griffonia-simplicifolia-5-htp-344605#4>

¹¹ <https://www.vidal.fr/Medicament/levotonine-10086.htm> consulté le 27 juillet 2019.

céphalées, des diarrhées et des douleurs abdominales. Nous ne parlerons pas ici des effets secondaires peu fréquents, rares et très rares également mentionnés dans le Vidal.

6 Contre-indications

A propos de la Lévonine®, le Vidal évoque une contre-indication pour les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère. D'après les sites EurekaSanté¹² et Passeport¹³ Santé, le 5-HTP est contre-indiqué chez les personnes souffrant du syndrome de Down. En effet, il y aurait un risque de convulsion chez ces patients (Coleman, 1971). La page du site internet EurekaSanté à propos de 5-HTP mentionne des contre-indications pour les personnes souffrant d'hypertension artérielle, de problèmes cardiaques et de sclérodémie. Le 5-HTP est contre-indiqué durant la grossesse et l'allaitement, en l'absence de données suffisantes.

7 Précautions d'emploi

Le Vidal invite à certaines précautions d'emploi lors de l'utilisation de 5-HTP composant la Lévonine®. Il s'agit tout d'abord de s'assurer de l'absence d'affection rénale ou cardiaque avant de débiter le traitement. Les patients parkinsoniens étant traités par un inhibiteur de la décarboxylase périphérique doivent également être vigilant lors de la prise de 5-HTP, car l'inhibition de la décarboxylase augmente les taux de 5-HTP plasmatique.

¹² <https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/l-5-hydroxytryptophane-5-htp.html> consulté le 27 juillet 2019.

¹³ https://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=5_htp_ps consulté le 27 juillet 2019.

8 Interactions médicamenteuses

D'après Medscape, il n'y a pas de médicaments contre-indiqués avec le 5-HTP, cependant quelques associations médicamenteuses sont déconseillées, et de nombreuses associations comportent des précautions d'emploi et nécessitent une surveillance durant le traitement. Parmi les médicaments déconseillés, nous retrouvons un antibiotique, le linézolide ; le bleu de méthylène qui inhibent la MAO et donc augmentent les taux de 5-HT ; et des antidépresseurs non commercialisés en France à ce jour, l'isocarboxazide, la phénelzine et la tranylcypromine, qui sont des inhibiteurs non sélectifs de la MAO. Les interactions médicamenteuses nécessitant des précautions d'emploi concernent les médicaments antidépresseurs, les triptans, les amphétamines, les opiacés, la buspirone, les dérivés de l'ergot, le dextrométhorphan, le tryptophane et le millepertuis. L'usage de substances illicites telle que la cocaïne et le LSD augmente les taux de 5-HT et nécessite aussi une surveillance en association avec le 5-HTP.

8 Réglementation de la commercialisation du 5-HTP

Le 5-HTP est présent sur le marché sous la forme de compléments alimentaires. La directive 2002/46/CE du Parlement européen donne une définition officielle des compléments alimentaires : *« Les compléments alimentaires sont des denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés, commercialisés sous forme de doses. »* Ceux-ci sont très encadrés, à la fois par la réglementation nationale, et la réglementation européenne. La sécurité d'emploi et la conformité aux normes de qualité requises sont assurées par de nombreuses directives et règlements.

Les compléments alimentaires sont considérés comme des denrées alimentaires et sont régis par les mêmes obligations en terme de sécurité et d'informations. Pour être commercialisés en France, contrairement aux médicaments, les compléments alimentaires ne dépendent pas de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) mais font l'objet d'une inscription à la Direction Générale de la

Concurrence, Consommation et Répression des Fraudes (DGCCRF) qui examine leur composition et réalise des contrôles de la même façon que pour les autres catégories de denrées alimentaires. L'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail (l'ANSES) a pour rôle d'évaluer l'innocuité des composants des compléments alimentaires, d'étudier leur consommation et a mis en place un dispositif de nutrivigilance dont le rôle est d'identifier et collecter les effets indésirables rapportés. Les compléments alimentaires sont disponibles sans ordonnance et n'appartiennent pas au monopole pharmaceutique. Ils sont donc disponibles dans d'autres circuits de distribution, tels que les parapharmacies, les grandes et moyennes surfaces, les magasins bio ou diététiques, ou encore sur internet.

L'European Food Safety Authority (EFSA) est une agence européenne qui évalue les risques relatifs aux denrées alimentaires. L'EFSA a notamment pour mission d'évaluer les allégations nutritionnelles et de santé attribuées aux denrées alimentaires. Le registre communautaire de la Commission européenne des allégations nutritionnelles et de santé pour les aliments recense les allégations autorisées ou non, il est possible de le consulter sur le site internet de la Commission européenne¹⁴. À propos du 5-HTP, l'EFSA a estimé, après vérification du bien-fondé des données scientifiques, que les compléments alimentaires à base de 5-HTP ne peuvent pas prétendre à :

- Augmenter les capacités de concentration mentale et réduire l'hyperactivité ;
- Améliorer l'humeur ;
- Aider à contrôler son poids en augmentant la sensation de satiété.

Ces allégations sont dès à présent interdites par l'EFSA (EFSA, 2009 ; EFSA, 2011).

En 2007, l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA, remplacée en 2010 par l'ANSES) a été saisie par la DGCCRF afin d'évaluer la sécurité de substances à but nutritionnel ou physiologique dont l'emploi pourrait être autorisé dans les compléments alimentaires (AFSSA, 2007). La DGCCRF propose d'évaluer l'utilisation du 5-HTP à une dose de 100 mg par jour. Bien qu'aucun cas d'effet secondaire via la nutrivigilance n'ait été rapporté par l'Anses actuellement, concernant les compléments alimentaires à base de 5-HTP, l'AFSSA conclue que *« l'ensemble des publications disponibles à ce jour ne fournit pas de base suffisante pour justifier une supplémentation en L-5-HTP pour l'Homme sain recevant une alimentation variée, équilibrée et avec un*

¹⁴ https://ec.europa.eu/food/safety/labelling_nutrition/claims/register/public/?event=search consulté le 30 juillet 2019.

apport calorique suffisant pour couvrir ses besoins. Le risque de survenue d'effets secondaires gastro-intestinaux et comportementaux associés à la prise de L-5-HTP est loin d'être négligeable. Ces effets apparaissent à une fréquence élevée pour une dose de 700 à 1000 mg par jour. En l'absence de données de sécurité du L-5-HTP apporté à des doses inférieures, l'AFSSA ne peut proposer de dose d'apport de L-5-HTP qui garantisse la sécurité de consommation de cette substance. »

L'arrêté du 26 septembre 2016, publié au Journal Officiel a établi « la liste des substances à but nutritionnel ou physiologique autorisées dans les compléments alimentaires et les conditions de leur emploi ». Le 5-HTP ne fait actuellement pas partie de cette liste non exhaustive des ingrédients autorisés.

9 Conclusion

On le voit, de nombreuses pistes ont été suivies afin de trouver un intérêt thérapeutique potentiel au 5-HTP, souvent basées sur la biochimie de cette molécule endogène. Ainsi, le 5-HTP est disponible sous la forme de produits de santé (compléments alimentaires entre autres). Cependant, à ce jour peu d'études ont pu confirmer ces pistes thérapeutiques et des essais cliniques non biaisés et sur de plus grandes cohortes seraient nécessaires pour assurer son usage, à la fois du point de vue pharmacologique et clinique que du point de vue de la sécurité de son emploi (qualité, toxicité).

Dans le chapitre suivant, nous nous intéresserons cette fois au *Griffonia simplicifolia*, plante dont les revendications d'usage dans la dépression reposent principalement sur sa forte teneur en 5-HTP.

PARTIE III :
LE *GRIFFONIA SIMPLICIFOLIA*

1 Généralités

Griffonia simplicifolia est une plante légumineuse qui pousse dans la forêt tropicale d'Afrique Occidentale et Centrale. On la retrouve dans différents pays du continent africain, allant du Libéria au Gabon, et principalement au Ghana, en Côte d'Ivoire et au Togo (Figure 10).



Figure 10 : Répartition géographique de *Griffonia simplicifolia* (d'après Schmeltzer et al., 2008)

Elle se présente sous la forme d'un grand arbuste ligneux pouvant atteindre trois mètres de hauteur. Ses feuilles sont alternes et ses fleurs rougeâtres regroupées en inflorescence en grappe (Figure 11). Comme toutes les légumineuses, le fruit est une gousse¹⁵.

¹⁵ https://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=griffonia-simplicifolia_ps consulté le 19 mai 2019.



Figure 11 : *Griffonia simplicifolia* (d'après www.my-pharma.info/¹⁶)

1.1 Synonymes

Communément appelée Griffonia, deux synonymes botaniques sont présents dans la littérature, *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*¹⁷.

1.2 Usage traditionnel de *Griffonia simplicifolia*

Griffonia simplicifolia est très largement utilisée en médecine traditionnelle africaine dans diverses indications. Ce sont davantage la feuille et la tige qui sont utilisées. La graine présente un intérêt dans l'alimentation pour son important apport en protéines. En Afrique, traditionnellement, les décoctions de feuilles sont connues pour leurs vertus vomitives, antitussives et aphrodisiaques. Les décoctions de tiges et de feuilles sont utilisées comme purgatif ou par voie externe comme lotion antiseptique sur des plaies infectées. Le jus des feuilles sert à faire des instillations oculaires, mais est également consommé pour soigner les affections rénales. La tige et l'écorce peuvent être transformées en une pâte à appliquer sur les dents cariées. La pâte faite à partir de la feuille est appliquée sur les brûlures (Schmeltzer et al., 2008). Nous pouvons noter que

¹⁶ <https://www.my-pharma.info/minceur/supplements/griffonia-simplicifolia-plante-ancestrale-africaine-pour-perdre-du-poids/> consulté le 7 août 2019.

¹⁷ https://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=griffonia-simplicifolia_ps consulté le 19 mai 2019.

Griffonia simplicifolia n'est pas mentionné dans le traitement des troubles de l'humeur dans son usage traditionnel.

1.3 Utilisation de *Griffonia simplicifolia* en tant que complément alimentaire

Nous l'avons vu précédemment, *Griffonia simplicifolia* est utilisée depuis toujours en Afrique en tant qu'aliment, pour la richesse en protéine de la graine et comme plante médicinale, par voie externe ou interne. La graine de *Griffonia simplicifolia* contient une importante concentration de 5-HTP, ce qui va lui assurer un avenir, par substitution à un produit dont la fin de commercialisation s'annonce. En effet, dans les années 1980 le tryptophane est un complément alimentaire très utilisé en Amérique du Nord, notamment dans la prise en charge des troubles de l'humeur et des insomnies. En 1989 survient aux Etats-Unis une épidémie du SEM. Plus de 1500 cas sont décrits, et semblent être liés à la consommation de compléments alimentaires à base de tryptophane. Des études montreront plus tard que cette toxicité était due à un contaminant lors de la production de tryptophane par biotechnologie. La vente sans ordonnance de tryptophane est néanmoins alors interdite aux Etats-Unis et au Canada. Les compléments alimentaires à bases de tryptophane ont ainsi été remplacés dans les années 1990 par le 5-HTP extrait des graines de *Griffonia simplicifolia* et va être utilisé entre autres pour le traitement des troubles de l'humeur, des insomnies, des maux de tête, de la fibromyalgie, et pour réguler l'appétit.

2 **Caractéristiques botaniques**

2.1 Classification

Aujourd'hui, les classifications les plus utilisées en botanique sont les classifications phylogénétiques. Celles-ci se basent sur la généalogie, par l'étude des caractères morphologiques, structuraux, biochimiques ainsi que par l'analyse de la composition chimique et des séquences d'ADN. Les Angiospermes sont décrites à l'aide de la classification APG (*Angiosperm Phylogeny Group*). Cette classification est publiée pour la

première fois en 1998 et est depuis régulièrement revue. La mise à jour en vigueur actuellement est l'APG IV, datant de 2016 (Chase et al., 2016).

2.1.1 Embranchement : Spermaphytes

Griffonia simplicifolia se situe dans l'embranchement des Spermaphytes, il s'agit des plantes les plus évoluées du règne végétal. Elles ont la particularité d'avoir des graines (Guignard et Dupont, 2007).

2.1.2 Sous-embranchement : Angiospermes

Les Spermaphytes se divisent en deux sous-embranchements, les Gymnospermes et les Angiosperme. Contrairement aux Gymnospermes, les ovules des Angiospermes sont cachés dans l'ovaire, formé par des feuilles appelées carpelles. Il s'agit de la fleur. Après la fécondation, la fleur se transforme en un fruit qui contient les graines. Les Angiospermes regroupent toutes les plantes à fleurs. C'est un groupe très important puisqu'il contient plus de 300 000 espèces.

2.1.3 Classes : Eudicotylédones

Les plantes à fleurs se subdivisent en deux classes, en fonction du nombre de cotylédons (feuilles primordiales) que possède l'embryon. Ainsi nous pouvons différencier les Monocotylédones des Eudicotylédones dont l'embryon possède deux cotylédons. Les Eudicotylédones représentent la classe incluant le plus d'espèces. Dans cette dernière classe, plus évoluée, le pollen est tricolpé, c'est à dire qu'il possède trois ouvertures (pores). La fleur des Eudicotylédones possède la particularité d'être pentamérique (de type 5). Cette classe voit l'apparition des pétales, généralement de couleurs vives afin d'attirer les insectes. L'appareil conducteur plus évolué avec une structure primaire et secondaire a permis chez les Dicotylédones l'apparition d'espèces avec un port arborescent (qui est inexistant chez les Monocotylédones).

2.1.4 Sous-classe des Superrosidées, Rosidées et Eurosidées I

Les Superrosidées comprennent la sous-classe des Rosidées et l'ordre des Vitales. Nous nous intéressons ici à la classe des Rosidées. Il s'agit du groupe comprenant le plus de plantes à fleurs (90 000 espèces). Les plantes de cette classe se caractérisent par une fleur pentacyclique, dialypétale (les pétales ne sont pas soudés entre eux) et à carpelles indépendants. Les Rosidées se divisent en deux groupes, les Eurosidées I ou Fabidées et les Eurosidées II ou Malvidées. Nous nous intéressons ici au groupe des Eurosidées I, qui comprend entre autres l'ordre des Fabales.

2.1.5 Ordre des Fabales

On retrouve dans cet ordre quatre familles, les Fabacées, les Quillajacées, les Polygalacées et les Surianacées.

2.1.6 Famille des Fabacées

Cette famille, également appelée *Leguminosae* (les anciennes « Légumineuses »), est une famille très importante parmi les plantes à fleur avec 19 000 espèces. Les Fabacées se répartissent dans le monde entier. Dans les régions tempérées sont retrouvées essentiellement des formes herbacées, et dans les pays chauds des formes arborescentes.

Une particularité de cette famille est son fruit, la gousse, résultant du fait qu'un seul carpelle persiste. La gousse était appelée « légume » par les premiers botanistes, expliquant le nom de cette famille.

De nombreux types floraux cohabitent chez les Légumineuses, allant des fleurs les plus archaïques aux plus évoluées. Dans cette famille, on observe une tendance à la réduction du nombre d'étamines et dans plusieurs espèces, l'apparition d'une fleur à corolle zygomorphe, c'est à dire avec une symétrie bilatérale. Ces fleurs sont dites « papilionacées ». Un important pétale dorsal est appelé l'étendard, deux pétales latéraux plus petits, les ailes, et deux pétales ventraux, soudés entre eux, forment la carène.

Six sous-familles composent cette importante famille, les Caesalpinioïdées, les Cercidoïdées, les Detarrioidées, les Dialioidées, les Duparquetioidées et les Faboïdées

(ou Papilionoïdées). Les Faboïdées et certaines Caesalpinioïdées ont la particularité de présenter des nodosités sur les racines. Il s'agit d'une symbiose entre la plante et une bactérie qui fixe l'azote atmosphérique.

2.1.7 Sous-famille des Cercidoïdées

La sous-famille des Cercidoïdées est composée de 12 genres et de 335 espèces. On y retrouve des arbres, des arbustes et des lianes, possédant souvent des vrilles. La plupart des espèces possèdent des fleurs bisexuées, c'est-à-dire qu'elles possèdent à la fois des étamines et un pistil. La forme unisexuée est plus rare. Selon les espèces, la fleur peut être plus ou moins zygomorphe, et parfois de type papilionacé. Les sépales peuvent être unis sous la forme d'une spathe, ou bien former un calice avec deux ou cinq lobes, ou encore être libres. Le fruit est une gousse. Celle-ci peut être déhiscente avec deux fentes de déhiscence ou bien indéhiscente, souvent de forme samaroïde (c'est-à-dire entourée d'une aile circulaire). Dans cette sous-famille, les racines sont dépourvues de nodosités (Legume Phylogeny Working Group, 2017).

2.1.8 Genre *Griffonia*

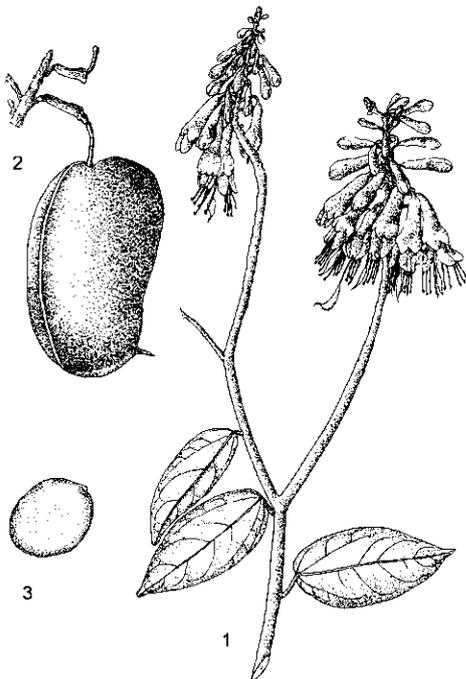
Le genre *Griffonia* comprend quatre espèces, *Griffonia simplicifolia*, *Griffonia physocarpa*, *Griffonia tessmannii* et *Griffonia speciosa*, toutes retrouvées en Afrique tropicale. Les feuilles sont simples et possèdent trois nervures principales partant de la base. Les fleurs sont dites paniculées, c'est à dire regroupées en grappes de grappes. Le calice prend la forme d'un tube allongé, il s'insère dans un réceptacle étroit qui se dilate au sommet, ce dernier étant agrémenté de cinq dents de forme obtuse. Les pétales, au nombre de cinq, sont oblongues-lancéolés. Les étamines se répartissent en deux cycles de cinq, et les anthères sont à déhiscence longitudinale. Les ovaires portés par un long stipe, s'insèrent en haut du tube. Le fruit est une gousse bivalve, possédant un long pédoncule, et sur laquelle nous pouvons voir le calice persistant (Legume Phylogeny Working Group, 2017).

2.2 *Griffonia simplicifolia*

2.2.1 Description botanique

2.2.1.1 Caractéristiques générales

Griffonia simplicifolia se présente sous la forme d'une liane ou d'un arbuste sarmenteux (Figure 12). Elle pousse dans la forêt tropicale d'Afrique de l'Ouest et Centrale. *Griffonia simplicifolia* est en fleur de juillet à novembre, et ses fruits mûrissent dès le mois d'août (Aubréville, 1968).



Griffonia simplicifolia – 1, rameau en fleurs ; 2, fruit ; 3, graine.

Figure 12 : Planche botanique de *Griffonia simplicifolia* (d'après Schmeltzer et al., 2008)

2.2.1.2 La feuille

La feuille glabre est trinervée, ovée, avec la base arrondie à subcordée, tandis que le sommet de la feuille est courtement acuminé. Elle mesure 6 à 12 cm de longueur et 3 à 6 cm de largeur et laisse paraître un reticulum marqué sur les deux faces. Les feuilles sont alternes.

2.2.1.3 La fleur

Les fleurs sont bisexuées. Elles se présentent sous forme de grappes grisâtres couvertes de poils. Elles sont composées d'un réceptacle tubulaire velu, de couleur grisâtre. Long de 12 à 15 mm, il est courbé et étroit, et s'élargi d'abord progressivement, puis brusquement. Le calice verdâtre y faisant suite présente des dents courtes et obtuses. La corolle est formée de pétales onguiculés, oblongs, glabres et de couleur rougeâtre. Les étamines possèdent un filet pubescent, et les ovaires un long stipe glabre.

2.2.1.4 Fruit et graine

La gousse coriace est noirâtre, gonflée, de forme oblique-cylindrique. Elle mesure 3 à 5 cm et possède un stipe de 1 à 1,5 cm. Elle contient une à quatre graines. Ces dernières sont orbiculaires et glabres (Figure 13).



Figure 13 : Graines séchées de *Griffonia simplicifolia* (d'après <https://prota4u.org/>¹⁸)

3 Composition chimique de la graine de *Griffonia simplicifolia*

Le constituant principal retrouvé dans la graine, le 5-HTP, est retrouvé aussi, mais en quantité moindre, dans les autres parties de la plante. La graine compte également, parmi ses composés chimiques, des composés phénoliques dont un cyanoglucoside, des alcaloïdes et des lectines (Figure 14). Dans la feuille ont été isolés des flavonoïdes, des tannins, des saponines et des alcaloïdes ayant des effets anti-oxydants et anti-

¹⁸ [https://prota4u.org/database/protav8.asp?fr=1&g=pe&p=Griffonia+simplicifolia+\(Vahl+ex+DC.\)+Baill.](https://prota4u.org/database/protav8.asp?fr=1&g=pe&p=Griffonia+simplicifolia+(Vahl+ex+DC.)+Baill.)
Consulté le 7 août 2019.

inflammatoires, ainsi que des lectines (Nyarko et al., 2019). Dans la littérature, les études phytochimiques de *Griffonia simplicifolia* concernent essentiellement la graine, car c'est cette partie de la plante qui est commercialisée. La feuille possède aussi des propriétés pharmacologiques puisqu'elle est utilisée en médecine traditionnelle africaine, cependant, peu d'études scientifiques sont actuellement disponibles à ce sujet.

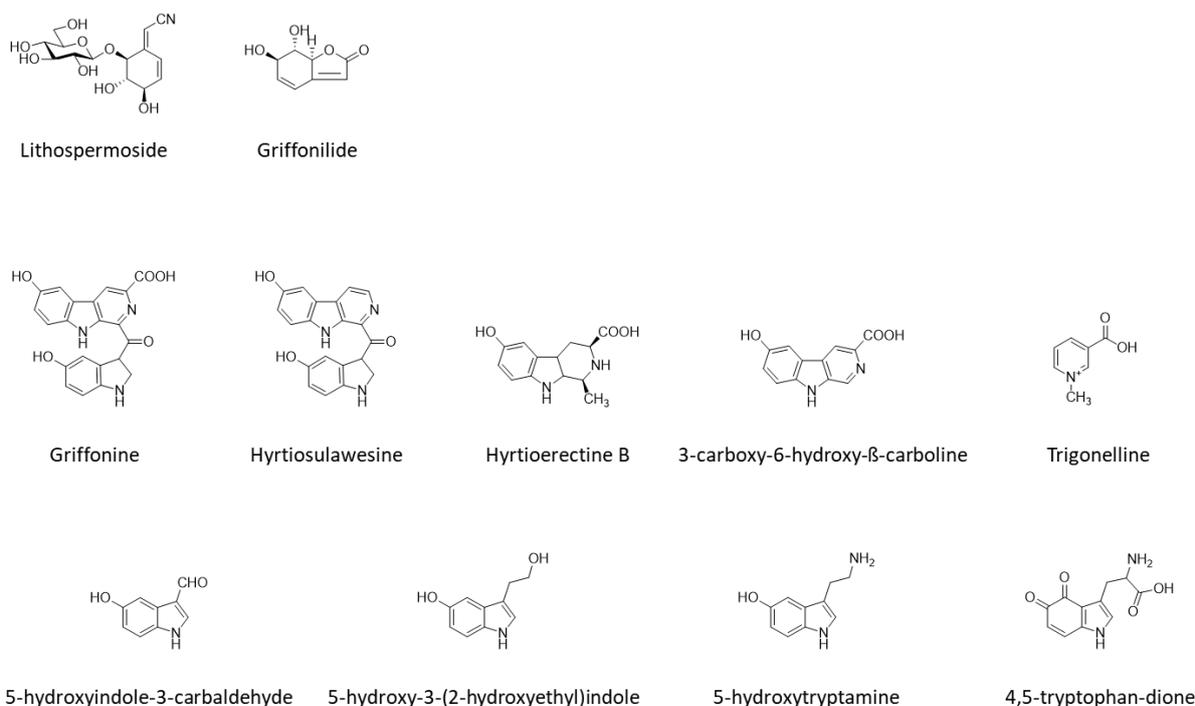


Figure 14 : Structure des métabolites retrouvés dans la graine de *Griffonia simplicifolia*

3.1 5-HTP

D'après différentes sources de la littérature, et selon les échantillons étudiés, le 5-HTP constitue 6 à 15 % du poids sec de la graine mature de *Griffonia simplicifolia*. La gousse, quant à elle, contient une concentration de 5-HTP ainsi que de 5-HT comprise entre 0,1 et 0,2 % du poids sec pour chacune des deux molécules. Les feuilles de jeunes plantes en développement contiennent uniquement du 5-HTP. En revanche, dans les feuilles arrivées à maturité, les concentrations en 5-HTP et 5-HT varient au cours de l'année, ce qui est dû à l'activité de la TPH et de la 5-HTP-décarboxylase qui change selon les saisons.

Des études utilisant du tryptophane marqué au ¹⁴C ont montré que la TPH, l'enzyme permettant la synthèse de 5-HTP à partir du tryptophane, est présente aussi bien dans

les feuilles que dans la fleur, les tiges, les racines et graines en développement. En revanche la graine mature ne montre pas d'activité de cette enzyme.

Griffonia simplicifolia, ainsi que *Griffonia physocarpa*, sont les seules espèces connues du règne végétal qui contiennent une concentration aussi élevée de 5-HTP et pour lesquelles le 5-HTP est le produit final du métabolisme du tryptophane. Cette forte concentration de 5-HTP dans la graine pourrait avoir un rôle de protection de la plante vis-à-vis des insectes et micro-organismes. En effet la 5-HTP-décarboxylase, permettant de métaboliser le 5-HTP en 5-HT, est largement répandu dans les organismes vivants. La toxicité du 5-HTP pour ces organismes s'explique par une production excessive de 5-HT causée par l'apport en son précurseur (Bell et al., 1976).

3.2 Lithospermoside, ou griffonine

Également appelé griffonine, le lithospermoside est un cyanoglucoside retrouvé dans la graine mais aussi dans la racine de *Griffonia simplicifolia*. La griffonine n'est présente qu'en très faible quantité dans *Griffonia simplicifolia*, puisqu'elle représente seulement 0,75 mg/g du poids sec de la graine (Plouvier, 1978).

Le lithospermoside a été en premier lieu isolé de la racine d'une Borraginacée, *Lithospermum purpureo-caeruleum*. Cette molécule a depuis été retrouvée dans une autre Borraginacée, *Coldenia procumbens* (Niranjan et al., 2013) mais aussi dans des plantes appartenant aux Fabacées, *Tylosema esculentum* (Mazimba et al., 2011), *Cercis siliquastrum* (Plouvier, 1978), *Bauhinia sirindhorniae* (Athikomkulchai et al., 2003), et *Bauhinia fassoglensis* (Fort et al., 2001) ; aux Ochnacées, *Ouratea hexasperma* (Fidelis et al., 2019), *Campylospermum elongatum* (Elo-manga et al., 2017), *Ochna schweinfurthiana* (Ndongo et al., 2015), et *Lophira alata* (Tih et al., 2003) ; aux Rosacées, *Coleogyne ramosissima* (Ito et al., 1999), et *Cowania Mexicana* (Itoh et al., 1995) ; et aux Renonculacées, *Thalictrum orientale* (Erdemgil et al., 2003), *Thalictrum rugosum*, *Thalictrum revolutum* (Wu et al., 1979), et *Semiaquilegia adoxoides* (Niu et al., 2006).

La griffonine, retrouvée dans la racine de *Cercis siliquastrum* possède la même structure que le lithospermoside, mais serait un isomère différent. Il faut noter que, bien que contenant un groupement nitrile, cet hétéroside est décrit comme non-cyanogénétique, c'est-à-dire ne pouvant libérer de l'acide cyanhydrique par hydrolyse dans l'estomac

(Sosa et al., 1977). La griffonine présente une toxicité *in vitro* contre diverses lignées cellulaires cancéreuses (Ito et al., 1999), un effet inhibiteur sur l'activation de l'antigène précoce du virus Epstein-Barr (EBV-EA), activation induite par le 12-O-tétradécanoylphorbol-13-acétate (TPA) (Itoh et al., 1995), des activités antioxydantes (Fidelis et al., 2019). Elle peut également contribuer à augmenter la teneur intracellulaire en sodium des érythrocytes et pourrait être efficace dans le traitement de la drépanocytose (Larmie et Poston, 1991). Cependant aucune étude n'a été faite *in vivo*, la toxicité est donc inconnue.

3.3 Griffonilide

Le griffonilide est un composé phénolique lactonique provenant de l'hydrolyse du lithospermoside (Okwute et al., 1986).

3.4 Les alcaloïdes

Les alcaloïdes sont des molécules d'origine naturelle hétérocycliques et azotées. Le caractère alcalin de ces molécules est à l'origine de leur nom. Ce sont des composés souvent très toxiques, qui constituent les principes actifs de nombreuses plantes médicinales ou toxiques. Huit alcaloïdes ont actuellement été isolés de la graine de *Griffonia simplicifolia* (Wang et al., 2013) : l'hyrtioerectine, la 3-carboxy-6-hydroxy- β -carboline, l'hyrtiosulawesine, le 5-hydroxyindole-3-carbaldéhyde, le 5-hydroxy-3-(2-hydroxyethyl)indole, la trigonelline et la 5-HT, ainsi qu'un dérivé acide de l'hyrtioerectine, à tort dénommé griffonine comme le lithospermoside. Ils sont tous dérivés de la 5-HT. Curieusement, l'hyrtioerectine, la 3-carboxy-6-hydroxy- β -carboline, l'hyrtiosulawesine, le 5-hydroxyindole-3-carbaldéhyde et le 5-hydroxy-3-(2-hydroxyethyl)indole sont tous des alcaloïdes ayant été isolés précédemment d'éponges marines indonésiennes du genre *Hyrtios*, *H. erectus* et *H. reticulatus* (Salmoun et al., 2002).

3.4.1 Hyrtioerectine B

Cet alcaloïde au noyau indole a été découvert initialement dans l'éponge marine, *Hyrtios erectus*. *In vitro*, l'hyrtioerectine B montre une activité cytotoxique sur les cellules cancéreuses HepG2 et une activité cytotoxique modérée sur la lignée cellulaire HeLa. Retrouvé dans la graine de *Griffonia simplicifolia* à une teneur de 6,75 mg/g de poids sec, il s'agit de l'alcaloïde présent en plus grande quantité (Wang et al., 2013 ; Vigliante et al. 2019).

3.4.2 3-carboxy-6-hydroxy- β -carboline

Le 3-carboxy-6-hydroxy- β -carboline présente une structure très proche de deux alcaloïdes présents dans le genre *Hyrtios*, l'hyrtiocarboline chez *Hyrtios reticulatu*, et l'hyrtiosine B chez *Hyrtio erectus*. Présent à la hauteur de 2,69 mg/g de poids sec de la graine, cet alcaloïde ne montre pas d'activité cytotoxique contre les cellules HepG2 (Wang et al., 2013 ; Vigliante et al. 2019).

3.4.3 Hyrtiosulawesine

Métabolite secondaire des éponges marines *Hyrtios erectus* et *Hyrtio reticulatu*, l'hyrtiosulawesine est un alcaloïde β -carboline. Retrouvé dans la graine de *Griffonia simplicifolia* à la faible teneur de 0,9 mg/g, cet alcaloïde montre un effet inhibiteur sur la croissance des cellules de lignée HepG4 (Zhang et al., 2010 ; Vigliante et al. 2019).

3.4.4 5-hydroxyindole-3-carbaldéhyde

Également présent chez *Hyrtio erectus*, le 5-hydroxyindole-3-carbaldéhyde est inactif sur les cellules HepG4. Il révèle cependant une activité faible à modérée contre l'isocitrate lyase de *Candida albicans* (França et al., 2014).

3.4.5 5-hydroxy-3-(2-hydroxyethyl)indole

Le 5-hydroxy-3-(2-hydroxyethyl)indole est présent en faible teneur dans la graine de *Griffonia simplicifolia*, soit 0,27 mg/g. Ce composé a été isolé chez *Hyrtios erectus* mais

est également présent dans le règne animal. Il est l'un des principaux métabolites de la 5-HT et a été retrouvé notamment chez les bovins, chez le crapaud *Bufo alvaris* et chez le rat. Le 5-hydroxy-3-(2-hydroxyethyl)indole ne montre pas de cytotoxicité vis à vis des cellules HepG4 (Wang et al., 2013 ; Vigliante et al. 2019).

3.4.6 Trigonelline

La trigonelline est l'acide N-méthylnicotinique. Cet alcaloïde est issu du métabolisme de la niacine (vitamine B6). Isolée la première fois à partir des graines de fenugrec, la trigonelline est présente dans les graines et tubercules de nombreuses plantes (Joshi et Handler, 1960). Cet alcaloïde montre une activité antidiabétique et anti-dyslipidémique. Il aurait également des effets sur le SNC, notamment en améliorant la mémoire, en ayant une activité antimigraineuse, des effets anti-histaminiques et anti-cholinergiques, en stimulant la libération de DA. On lui confère également des effets anti-bactériens, anti-viraux, et anti-parasitaires (notamment sur *Plasmodium falciparum*, agent infectieux du paludisme et *Trypanosoma brucei brucei* agent infectieux de la maladie du sommeil) (Subramanian et Prasath, 2014, Zhou et al., 2012).

3.4.7 5-HT

La 5-HT est retrouvée dans la graine de *Griffonia simplicifolia* à concentration de 1,15 mg/g du poids sec (Vigliante et al., 2019).

3.5 Les lectines

Les lectines sont des protéines ayant la capacité de se lier de façon réversible à des glucides, avec une importante spécificité. On les retrouve aussi bien chez les animaux que dans les plantes ou les microorganismes. Les Légumineuses ont la particularité d'être riches en lectines. Celles de *Griffonia* ont été très étudiées et ont une grande importance biomédicale. Elles permettent par exemple d'identifier des phénotypes tumoraux (Yamashita et al., 2015), ou d'étudier le rôle des glycoprotéines dans la maladie de Keshan, une cardiomyopathie (Wang et al., 2017). Elles sont également utilisées comme marqueur histologique afin de détecter des résidus α -D-

galactopyranosyl des glycoconjugués de la muqueuse gastro-intestinale du rat (Kuhlman et Peschke, 1984), ou dans l'identification de capillaires dans des coupes de muscle squelettique en réagissant avec les antigènes ABH du groupe sanguin (Kirkeby et al., 1992). Quatre lectines sont retrouvées chez *Griffonia simplicifolia* : GS I, GS II, GS III et GS IV. Elles auraient un rôle de protection de la plante par leur toxicité pour certains insectes et micro-organismes.

3.5.1 GS I

GS I, retrouvée dans la graine ainsi que les feuilles de *Griffonia simplicifolia*, est une lectine tétramérique constituée de deux sous-unités, A et B. Ces sous-unités se combinent entre elles, de façon à former cinq isolectines (A_4 , B_4 , A_3B , AB_3 , A_2B_2) ayant chacune des propriétés spécifiques. La sous-unité A se lie aux résidus galactosamine et N-acétylgalactosamine, elle agglutine également les globules rouges de type A et B. La sous-unité B, quant à elle, est spécifique des résidus N-acétylgalactosamine et des globules rouges de type B. Ces lectines sont utilisées comme marqueurs histologiques et en xénotransplantation (Lescar, 2002).

3.5.2 GS II

Cette lectine est présente dans les feuilles et dans la graine de *Griffonia simplicifolia*, mais sous des formes différentes. La GS II de la graine est un homotétramère, ce qui signifie qu'elle est composée de quatre sous-unités identiques. La GS II de la feuille est une chiméroléctine, cela signifie qu'elle possède un domaine de liaison aux glucides, mais aussi un domaine ayant une activité catalytique. La grande sous-unité, rGS II a une affinité spécifique pour les résidus N-acétylglucosamine (GlcNAc) des glycoprotéines, tandis que la petite sous-unité, sGS II, est une chitinase. De ce fait, la GS II possède des propriétés insecticides (Zhu-Salzman et al., 1998).

3.5.3 GS III

La GS III n'est présente que dans la graine. Composée de deux sous-unités, elle se décline en cinq isolectines, se liant aux résidus N-acétyl-D-galactosamine (Lamb et al., 1983).

3.5.4 GS IV

Présente dans la graine et dans la feuille, cette lectine est composée de deux sous-unités et possède une affinité pour l'antigène sanguin Lewis b (Shibata et al., 1982).

4 **COMPLEMENTS ALIMENTAIRES A BASE DE GRIFFONIA SIMPLICIFOLIA**

Les produits à base de plantes relèvent de différents statuts juridiques. Les plantes dont les propriétés médicinales sont reconnues sont inscrites à la pharmacopée, et sont considérées comme des médicaments¹⁹. Il s'agit de plantes possédant des propriétés pharmacologiques. De ce fait, elles sont destinées à un usage exclusivement thérapeutique. Leur commercialisation nécessite une AMM délivrée par l'ANSM ou d'un enregistrement spécifique auprès de l'ANSM pour les médicaments traditionnels à base de plante, impliquant de répondre à un certain nombre de critères démontrant leurs sécurité et innocuité. La vente de médicaments à base de plante est réservée au pharmacien.

Les produits à base de plantes peuvent également rentrer dans la composition de compléments alimentaires²⁰. L'arrêté du 24 juin 2014 publié au Journal Officiel a établi « la liste des plantes, autres que les champignons, autorisées dans les compléments alimentaires et les conditions de leur emploi »²¹. Cette liste (positive c'est-à-dire non exhaustive) ne comprenait pas *Griffonia simplicifolia*, mais a été révisée au 1er janvier 2019. *Griffonia simplicifolia* fait maintenant partie des 1011 plantes autorisées dans les compléments alimentaires. Parmi les plantes de la liste, certaines, dont *Griffonia simplicifolia*, sont signalées comme susceptibles de faire l'objet de restrictions (posologie, contre-indications, etc.). Il est prévu qu'un document soit publié prochainement au sujet des recommandations sanitaires concernant ces plantes²¹.

¹⁹ http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/126742/657224/version/1/file/J4_Dossier-PlantesMedicinalesMedicaments.pdf consulté le 30 juillet 2019.

²⁰ <https://www.anses.fr/fr/content/les-compléments-alimentaires-0> consulté le 30 juillet 2019.

²¹

https://www.economie.gouv.fr/files/files/directions_services/dgccrf/securite/produits_alimentaires/Complement_alimentaire/CA_Liste_PlantesAutres_janvier2019.pdf consulté le 22 septembre 2019.

En 1989, une épidémie de myalgie éosinophilie attribuée aux compléments alimentaires à base de tryptophane entraîne l'interdiction de ces derniers. Les compléments alimentaires à base de 5-HTP se sont alors développés aux Etats-Unis puis en Europe dans les années 1990, pour remplacer les compléments alimentaires à base de tryptophane. La synthèse du 5-HTP via une approche chimique s'est avérée difficile, en raison de la régiosélectivité de l'hydroxylation du tryptophane. Or *Griffonia simplicifolia* est une source riche en 5-HTP, c'est pourquoi le 5-HTP présent dans les compléments alimentaires est issu de l'extraction des graines de *Griffonia simplicifolia*.

Cependant, étant donné que la production biotechnologique du 5-HTP a été mise au point, il est possible que les compléments alimentaires à base de *Griffonia simplicifolia* soient altérés par du 5-HTP non végétal. L'absence de référentiel pose donc des problèmes de traçabilité et de qualité.

4.1 Compléments alimentaires commercialisés

4.1.1 Préparations de la plante

La plante contenue dans les compléments alimentaires peut être préparée de différentes façons²². Les compléments alimentaires à base de *Griffonia simplicifolia* se présentent majoritairement sous forme de gélules, ce qui nécessite une préparation de la plante sous forme de poudre ou d'extrait sec.

La poudre est produite à partir de la graine, séchée puis pulvérisée. La poudre de la plante contient donc la totalité de la drogue, à savoir les principes actifs et autres métabolites secondaires, les tissus fibreux de la plante. La poudre de plante peut être additionnée d'excipients afin d'ajuster la teneur en principes actifs par unité de prise.

Les extraits de plantes sont obtenus avec l'aide d'un solvant qui est ensuite évaporé. Cette méthode de préparation peut permettre de concentrer les principes actifs. Cependant, selon la technique d'extraction utilisée, certains principes actifs peuvent être altérés. L'extrait obtenu peut être pulvérisé pour former une poudre, on parle d'extrait sec, ou encore se présenter sous forme d'extrait liquide. Les extraits secs permettent la

²² <https://eurekasante.vidal.fr/parapharmacie/bon-usage-phytotherapie-plantes/vrac-poudre-extraits.html>

préparation de gélules. Les extraits présentent l'avantage de pouvoir être standardisés par détermination de la teneur en principes actifs.

4.1.2 Compléments alimentaires à base de *Griffonia simplicifolia* seul

Dans ce paragraphe, nous avons établi une liste non exhaustive de marques commercialisant en France des compléments alimentaires à base de *Griffonia simplicifolia* seul. Nous avons choisi d'étudier celles référencées sur le site du Vidal²³. Les informations ont été récoltées sur le site officiel du laboratoire distribuant le complément alimentaire, ou le cas échéant sur un site internet le commercialisant.

4.1.2.1 Arkogélule « *Griffonia* – Equilibre du système nerveux »

Commercialisé par le laboratoire Arkopharma (Figure 15), la dose journalière conseillée de ce complément alimentaire est de deux gélules, en deux prises, une le matin et une le soir. Cette posologie représente 375 mg d'extrait de graine de *Griffonia simplicifolia* et 150 mg de 5-HTP. Le *Griffonia* d'Arkogélule est indiqué être formulé pour contribuer au bon fonctionnement du système nerveux. La notice et le site internet du laboratoire Arkopharma mentionnent que ces gélules sont déconseillées chez les femmes enceintes et allaitantes ainsi que chez les personnes prenant des antidépresseurs²⁴.

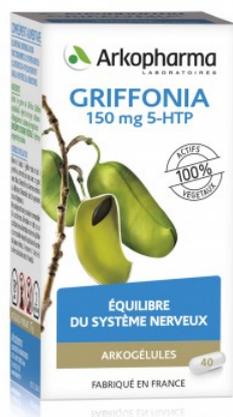


Figure 15 : Arkogélules *Griffonia* du laboratoire Arkopharma

²³ <https://www.vidal.fr/recherche/index/q:griffonia/> consulté le 18 juin 2019.

²⁴ <https://www.arkopharma.com/fr-FR/arkogelules-griffonia> consulté le 18 juin 2019.

4.1.2.2 Phytoclassics « Griffonia – Stress, sommeil »

Produit par le laboratoire S.I.D. nutrition, le *Griffonia simplicifolia* de la marque Phytoclassics (Figure 16) se présente sous forme de gélules qui contiennent chacune 83,5 mg d'extrait de graine de *Griffonia* dont 25 mg de 5-HTP. La posologie conseillée est d'une à deux gélules par jour, soit 25 à 50 mg de 5-HTP. L'extrait de la graine est enrobé sous forme de microgranules afin d'améliorer l'absorption et de réduire la dose journalière. Le produit est indiqué pour l'équilibre du système nerveux, notamment le stress, les troubles du sommeil et la régulation de l'appétit. Il est réservé aux adultes de plus de 12 ans, déconseillé aux femmes enceintes et allaitantes et aux personnes traitées par antidépresseurs²⁵.



Figure 16 : Phytoclassic *Griffonia* du laboratoire S.I.D. nutrition

4.1.2.3 Phytofficine « Griffonia⁺ »

La gamme Phytofficine® est commercialisée par le laboratoire Bioexpress (Figure 17). La posologie recommandée est de une à deux gélules avant les trois principaux repas. La posologie maximale de six gélules par jour correspond à 180 mg d'extrait de graines de *Griffonia* dont 54 mg de 5-HTP. Ce complément alimentaire est déconseillé en cas de prise d'antidépresseur. Le site internet de Phytofficine ne précise pas d'indication particulière, cependant, ce complément alimentaire est classé dans la catégorie « sérénité-sommeil »²⁶.

²⁵ <http://www.sidnsante.com/produit/phytoclassics> consulté le 18 juin 2019.

²⁶ <http://www.phytofficine.fr/serenite-sommeil/62-grifforia.html> consulté le 18 juin 2019.



Figure 17 : Phytostandard *Griffonia+* du laboratoire Bioexpress

4.1.2.4 Phytoprevent « *Griffonia* »

Les extraits de plantes de la marque Phytoprevent (Figure 18) sont produits selon une technique brevetée par le laboratoire Pilège. L'extraction se fait par un procédé de lixiviation qui permettrait de conserver un maximum des composants de la plante. Ces extraits sont appelés Phytostandard^{®27}. La dose journalière conseillée est de une à deux gélules, ce qui correspond à 370 mg d'extrait Phytostandard[®] de graine de *Griffonia*. Le dosage du 5-HTP n'est pas mentionné. Il aurait cependant été intéressant de pouvoir comparer la quantité de 5-HTP avec d'autres extraits, afin de savoir si ce procédé d'extraction original apporte réellement un avantage par rapport aux autres extraits de graines de *Griffonia*. L'article sur *Griffonia* de la Revue Santé du site de Pilège²⁸ préconise *Griffonia simplicifolia* pour le traitement de la dépression, des troubles du sommeil, des troubles du comportement alimentaire (grignotage, compulsions), de la migraine et des douleurs liées à la fibromyalgie. D'après le site Pharmasimple²⁹, à propos de ce complément alimentaire, la plante *Griffonia simplicifolia* a des « effets positifs sur le moral. Mais elle a bien d'autres atouts : elle agit également sur le processus du sommeil, l'apaisement des douleurs articulaires, la régulation de l'appétit et le vieillissement cellulaire ». Le *Griffonia* est contre-indiqué lors de la grossesse et de l'allaitement et en cas de prise d'antidépresseur. La Revue Santé mentionne également une contre-indication du *Griffonia* en cas de tumeurs carcinoïdes de l'intestin grêle.

²⁷ <https://www.commander-pileje.fr/phytostandard-griffonia.html> consulté le 18 juin 2019.

²⁸ <https://www.pileje.fr/revue-sante/griffonia> consulté le 18 juin 2019.

²⁹ <https://pharmasimple.com/fr/phytostandard-griffonia-60-gelules>

Le *Griffonia* extrait selon le procédé Phytostandard® est également disponible sous forme d'EPS (Figure 19), extrait fluide de plantes fraîches standardisé, à une posologie de 5 mL, une à deux fois par jour selon le site d'une pharmacie en ligne, la pharmacie Razimbaud. Cette forme galénique permet l'élaboration de préparations magistrales³⁰.



Figure 18 : Phytostandard *Griffonia* du laboratoire Pileje



Figure 19 : EPS *Griffonia simplicifolia* du laboratoire Pileje

4.1.2.5 Nutrivie « *Griffonia simplicifolia* »

Cette marque est vendue par le laboratoire Abiocom (Figure 20). La posologie est de deux gélules par jour, une le matin et une le soir, ce qui correspond à 166 mg d'extrait de graine de *Griffonia simplicifolia* titré à 50 mg de 5-HTP. Ce complément alimentaire est

³⁰ <https://mapharmanaturelle.com/Produits-pharmacie-en-ligne/produits/preparatoire/eps-pileje/eps-griffonia/> consulté le 18 juin 2019.

déconseillé aux femmes enceintes et allaitantes et aux personnes traitées par antidépresseur³¹.



Figure 20 : Nutrivie Griffonia simplicifolia par le laboratoire Abiocom

4.1.2.6 Santane « Griffonia »

Distribué par le laboratoire Iphym, une gélule de complément alimentaire contient 210 mg de graine de *Griffonia* (Figure 21). D'après le site de Mon herboristerie³² commercialisant cette marque, il s'agit uniquement de la poudre totale de la plante et il n'y a pas d'excipient. La quantité de 5-HTP n'est pas mentionnée, nous ne pouvons donc pas juger de la qualité de ce complément alimentaire. La posologie est de une à deux gélules matin, midi et soir, soit un maximum de six gélules par jour correspondant à 630 mg de *Griffonia simplicifolia*. Ce complément alimentaire est indiqué agir favorablement sur l'humeur et les fonctions cognitives, améliore l'activité cérébrale et accompagne les régimes. Il est contre-indiqué chez les femmes enceintes et allaitantes³³.

³¹ <https://www.abiocom.com/complements-alimentaires/132-griffonia-simplicifolia-3760177501713.html> consulté le 18 juin 2019.

³² <https://www.mon-herboristerie.com/les-glules-comprimis/439-gelules-de-griffonia-5-htp-200-gelules.html> consulté le 18 juin 2019.

³³ <https://iphym.com/produit/phytotherapie/gelules/santane-gelules-griffonia/#description> consulté le 18 juin 2019.



Figure 21 : Griffonia Santane du laboratoire Iphym

4.1.2.7 Nat & form « Griffonia »

La marque Nat & form est commercialisée par le laboratoire Atlantic nature (Figure 22). La posologie indiquée est de quatre gélules par jour. La dose journalière contient 300 mg d'extrait de graine de *Griffonia*, dont 45 mg de 5-HTP. Ce complément alimentaire est indiqué améliorer l'humeur en cas de stress et aider à la détente. Le site officiel de la marque ne mentionne pas de contre-indication ni précaution d'emploi³⁴.



Figure 22 : Griffonia Nat & Form du laboratoire Atlantic nature

4.1.2.8 Oemine « Stress »

La marque Oemine, distribué par le laboratoire Phytolab commercialise également un complément alimentaire à base de *Griffonia simplicifolia* (Figure 23). La posologie est de deux gélules par jour, ce qui correspond d'après le site officiel de la marque Oemine à

³⁴ <http://nat-form.com/eco/produits/gamme-nat-form-eco-responsable/detente-eco/griffonia> consulté le 18 juin 2019.

700 mg de graine de *Griffonia simplicifolia* dont 200 mg de 5-HTP. Il n'est pas précisé s'il s'agit de poudre ou d'extrait. *Griffonia* est indiqué contribuer au maintien de l'équilibre émotionnel, au bien-être mental, à la relaxation, à conserver une humeur positive et à améliorer le sommeil. Ce complément alimentaire est contre-indiqué chez les femmes enceintes et allaitantes, chez les enfants de moins de 10 ans, chez les personnes sous antidépresseur, mais également chez les personnes sous anxiolytique et les épileptiques. Il est déconseillé chez les personnes sous anticoagulant. Nous pouvons constater que les contre-indications sont plus nombreuses pour les compléments alimentaires à base de *Griffonia* de la marque Oemine, cela peut être dû au fait que ce dernier est composé d'une plus grande quantité de 5-HTP comparée aux marques précédemment étudiées³⁵.



Figure 23 : *Griffonia* Oemine du laboratoire Phytolab

4.1.2.9 Comparaison des différents produits disponibles

Il est intéressant d'observer que les huit compléments alimentaires présentés ci-dessus contiennent des quantités très variables de principe actif pour une dose journalière, allant de 45 mg à 200 mg et un pourcentage de 5-HTP allant de 15 à 40 % (Tableau 3). Rappelons que sous forme naturelle, la graine de *Griffonia simplicifolia* contient 6 à 15% de 5-HTP. Ces pourcentages élevés pourraient être dus au procédé d'extraction concentrant le principe actif. Cependant, nous avons vu qu'un extrait naturel de graine de *Griffonia simplicifolia* contient rarement plus de 20 % de 5-HTP en poids sec et que certains compléments alimentaires peuvent contenir également du 5-HTP issu d'un procédé fermentaire à partir de bactéries transgéniques (Vigliante et al., 2019). Rien ne nous indique dans les informations disponibles si le 5-HTP des compléments alimentaires cités ici est 100 % d'origine végétale.

³⁵ https://www.oemine.fr/produit/oemine-stress_griffonia-simplicifolia/ consulté le 18 juin 2019.

Les gammes Phytoprevent et Santane ne donnent pas d'information sur la quantité de 5-HTP contenue dans l'extrait. L'extrait de graine de *Griffonia simplicifolia* contenu dans les gélules Phytoclassics est présenté sous forme de microgranules, ce qui est censé améliorer son absorption. Nous n'avons trouvé aucune étude comparative pouvant le démontrer.

	Quantité d'extrait de <i>Griffonia simplicifolia</i> par dose journalière	Quantité de 5-HTP par dose journalière	Quantité relative de 5-HTP
Arkogélule	375 mg d'extrait de graine	150 mg	40%
Phytoclassics	167 mg d'extrait de graine microgranulé	50 mg	30%
Phytofficine	180 mg d'extrait de graine	54 mg	30%
Phytoprevent	370 mg d'extrait Phytostandard® de graine	?	?
Nutrivie	166 mg d'extrait de graine	50 mg	30%
Santane	630 mg de poudre totale de la plante	?	?
Nat & form	300 mg d'extrait de graine	45 mg	15%
Oemine	700 mg (poudre ou extrait)	200 mg	29%

Tableau 3 : Comparaison des doses journalières en *Griffonia* et 5-HTP dans différentes marques de compléments alimentaires

4.1.3 Compléments alimentaires à base de *Griffonia simplicifolia* associé à d'autres plantes ou principes actifs

Nous retrouvons sur le marché des compléments alimentaires à base de *Griffonia simplicifolia* associés à d'autres molécules. Nous pouvons en citer quelques exemples.

Il s'agit notamment de plusieurs compléments alimentaires contenant de la mélatonine et présentés comme favorisant l'endormissement et améliorant le sommeil. Cette association est justifiée par le fait que la mélatonine est un ingrédient autorisé par l'EFSA dans les compléments alimentaires (dose maximale exonérée de 1 mg par prise) avec les allégations «*la mélatonine contribue à atténuer les effets du décalage horaire*» et

«la mélatonine contribue à réduire le temps d'endormissement» (EFSA, 2012) et que le 5-HTP est un précurseur de la mélatonine. Néanmoins, un avis de l'ANSES recommande qu'au vu de certains effets indésirables associés à la prise de mélatonine, «la consommation de compléments alimentaires contenant de la mélatonine en association avec un traitement médicamenteux soit discutée avec un médecin ou un pharmacien» (ANSES, 2018).

Nous pouvons citer Somactif® du laboratoire Synactif, dans lequel 100 mg de 5-HTP sont associés à de la mélatonine, des extraits de mélisse et de valériane, du magnésium marin, des huiles essentielles de mandarine et de lavande et de la vitamine B6³⁶. Le laboratoire Santé Verte commercialise Somniphyt®, composé de 100 mg d'extrait sec de graine de *Griffonia simplicifolia*, associé à de la mélatonine, des extraits secs d'écorce de magnolia, de racine de valériane, et de parties aériennes d'eschscholzia, de L-théanine, L-glutamine, L-tryptophane et de vitamine B6³⁷.

La gamme Arkogélule propose une synergie de *Griffonia simplicifolia* et d'aubépine pour contribuer à la détente et favoriser le bon fonctionnement du système nerveux. Ce complément alimentaire contient 150 mg de 5-HTP³⁸.

La gamme Santarome commercialise des ampoules composées d'extrait de *Griffonia simplicifolia* titré à 50 mg, d'extrait aqueux de rhodiole et de macérat glyciné d'aubépine, chêne et figuier. Ce complément alimentaire est indiqué contribuer à l'équilibre de l'humeur³⁹.

4.2 Bases pharmacologiques et cliniques de l'usage de *Griffonia simplicifolia*

À ce jour aucune étude clinique chez l'homme n'a été menée pour la prise en charge de la dépression, les troubles de l'humeur et du sommeil, les douleurs articulaires, ni le surpoids. Toutes les indications retrouvées sont issues des données obtenues avec le 5-HTP.

³⁶ <http://www.synactifs.com/5-somactifs-sommeil-decalage-reveils-nocturnes> consulté le 20 juin 2019.

³⁷ <https://www.sante-verte.com/fr/produits/somniphyt-30-melatonine/> consulté le 20 juin 2019.

³⁸ <https://www.arkopharma.com/fr-FR/arkogelules-complex-detente-equilibre-nerveux> consulté le 20 juin 2019.

³⁹ <https://www.santarome.fr/41-product.html> consulté le 20 juin 2019.

Il existe cependant deux études du *Griffonia simplicifolia* chez l'enfant. L'une d'elle étudie l'effet d'une préparation à base de 50 mg de *Griffonia simplicifolia* et de 200 mg de magnésium en prévention du mal des transports. Au début de l'étude, tous les enfants souffrent de mal des transports. Au bout de trois mois, la prévalence du mal des transports est de 36 % chez le groupe d'enfants ayant reçu le traitement, et de 73 % chez ceux ayant reçu le placebo. Cette différence significative laisse présager que l'association du *Griffonia simplicifolia* et du magnésium peut avoir une efficacité à court terme dans la prévention du mal des transports chez l'enfant (Esposito et al., 2015).

Une seconde étude compare l'efficacité d'une préparation contenant du *Griffonia simplicifolia* et d'une autre préparation contenant du ginkgolide B dans le traitement prophylactique des migraines chez l'enfant en âge scolaire. La préparation à base de *Griffonia simplicifolia* contient 250 mg de L-tryptophane, 50 mg de 5-HTP (issu de *Griffonia simplicifolia*), 9 mg de vitamine PP, et 1 mg de vitamine B6 et est administrée deux fois par jour. Au bout de six mois de traitement, la fréquence des migraines a diminuée de 80 % dans le groupe ayant reçu le complexe à base de ginkgolide B, et de 63 % dans le groupe ayant reçu la préparation à base de *Griffonia simplicifolia*. Dans les deux groupes, il y a une diminution significative de la fréquence des migraines par rapport au début du traitement. Cependant, la réduction de la fréquence des migraines est significativement plus importante dans le groupe ayant reçu la préparation à base de ginkgolide B par rapport au groupe ayant reçu la préparation à base de *Griffonia simplicifolia*. D'autres paramètres ont été évalués, tels que l'intensité de la douleur, l'impact dans les activités du quotidien et l'intensité de la réaction comportementale lors d'une crise. Les deux préparations présentent une amélioration significative de chacun de ces paramètres par rapport au début de traitement, néanmoins, la préparation à base de ginkgolide montre une efficacité significativement supérieure à celle à base de *Griffonia simplicifolia*. Chez six enfants, soit 3,2 % de l'échantillon, ayant reçu du *Griffonia simplicifolia*, des effets secondaires légers ont été rapportés, tels qu'une somnolence diurne et des vertiges durant la première semaine de traitement (Esposito et al., 2012).

Une équipe de chercheur a effectué plusieurs études utilisant *Griffonia simplicifolia* chez le rat. L'une d'entre elle évalue les effets anxiolytiques d'extrait de *Griffonia simplicifolia* en administrant par voie orale à des rats différentes doses titrées à 20 % de 5-HTP. Les

tests effectués ont montré une diminution significative de l'anxiété chez les rats ayant reçus des doses de 5, 10 et 25 mg/kg. L'étude conclue que si le 5-HTP contenu dans la graine de *Griffonia simplicifolia* est probablement à l'origine des effets anxiolytiques, les effets pharmacologiques peuvent aussi être attribués aux autres composants de la graine, potentialisant les effets du 5-HTP (Carnevale et al., 2011a).

Une autre étude observe le comportement sexuel du rat femelle après administration par voie orale d'extrait de *Griffonia simplicifolia*. Après l'administration d'une dose de 100 mg/kg de *Griffonia simplicifolia*, on a pu observer une diminution de la réceptivité sexuelle. Mais cet effet n'est plus observé lors l'administration quotidienne d'une même dose durant neuf jours consécutifs. En revanche, après une administration chronique, on a pu observer une diminution du comportement proceptif. En outre, une diminution de la prise de nourriture et une perte de poids ont été noté après une administration quotidienne durant neuf jours des doses de 25, 50 et 100 mg/kg (Carnevale et al., 2010).

Une étude similaire a été effectuée chez le rat mâle. Des altérations du comportement sexuel ont été montrées avec des doses de 25, 50 et 100 mg/kg administrée un seul jour. Cependant, lors d'une administration répétée durant neuf jours consécutifs, les altérations du comportement sexuel ne sont plus observées. Il a également été constaté une réduction de la prise alimentaire et une perte de poids significatives lors de l'administration chronique durant neuf jours de doses de 50 et 100 mg/kg. Lors de cette étude, une microdialyse a été effectuée chez le rat et a montré que l'administration par voie orale de *Griffonia simplicifolia* induit la production de taux élevés dans le cerveau de 5-HT et de son métabolite, le 5-HIAA. Ceci montre que les effets observés sont probablement dus à une activation des voies sérotoninergiques (Carnevale et al., 2011b).

Nous avons vu dans le paragraphe 3. que de nombreux composés chimiques sont retrouvés dans la graine de *Griffonia simplicifolia*, dont de nombreux alcaloïdes qui sont des composés phénoliques. Or les composés phénoliques sont souvent des molécules toxiques. En outre, une toxicité *in vitro* sur des lignées de cellules cancéreuses est avérée pour plusieurs d'entre eux, laissant penser en l'absence d'autres études qu'une toxicité *in vivo* serait probable. Davantage d'études cliniques sur *Griffonia simplicifolia* sont nécessaires afin de s'assurer de son innocuité *in vivo*.

4.3 Effets secondaires, précautions d'emploi et contre-indications du *Griffonia simplicifolia*

Nous pouvons noter que parmi les marques de compléments alimentaires à base de *Griffonia simplicifolia* citées dans le paragraphe 4.1.2., aucun laboratoire ne mentionne des effets secondaires. Il serait néanmoins logique, au vu des concentrations importantes ingérées par prise, de suspecter l'apparition possible des effets indésirables liés à cette molécule, à savoir de légers troubles gastro-intestinaux, une somnolence, voire des troubles du comportement en cas de surdosage.

Actuellement, aucun cas de syndrome sérotoninergique n'a été rapporté dans la littérature avec des compléments alimentaires contenant *Griffonia simplicifolia*. Par application du principe de précaution, en raison du risque de syndrome sérotoninergique, *Griffonia simplicifolia* est contre-indiqué avec tous médicaments augmentant le taux de 5-HT : il s'agit notamment des antidépresseurs (en particulier les ISRS, IRSNA, les IMAO, et les AD3C), des opiacés (tels que la méthadone, le fentanyl, l'oxycodone, le tramadol), des amphétamines, mais également de la buspirone, des triptans, du dextrométorphane, du lithium, de la L-dopa, du métoclopramide et du millepertuis. Cependant les compléments alimentaires étant disponibles sans ordonnance et n'appartenant pas au monopole pharmaceutique, il y a un fort risque d'interactions médicamenteuses.

Parmi les marques de compléments alimentaires à base de *Griffonia simplicifolia* distribuées en France, toutes mentionnent une contre-indication avec les antidépresseurs. Cependant, aucune de ces marques n'évoque des précautions d'emploi avec certains analgésiques ou antitussifs par exemple, et une seule (Oemine) mentionne une interaction avec les anxiolytiques. Certaines mentionnent également des contre-indications avec les anticoagulants.

Aucun cas de SEM n'a non plus été décrit avec des compléments alimentaires à base de *Griffonia*. Cela peut s'expliquer simplement par le fait que ces produits contiennent en principe de la poudre ou des extraits de la graine de *Griffonia simplicifolia* et non pas du tryptophane ou du 5-HTP d'origine synthétique ou biotechnologique, du moins normalement. Ils ne sont donc pas soumis aux mêmes procédés de fabrication que le tryptophane pouvant causer une contamination (Das et al., 2004). Cependant, il n'existe pas de norme de contrôle qualité pour les compléments alimentaires à base de *Griffonia*. Certains contiennent de forte concentrations en 5-HTP, au-delà de ce que l'on pourrait

attendre comme naturellement présent. Un risque de falsification existe donc. A cet effet, un laboratoire de l'Université de Turin a très récemment mis au point la première méthode analytique permettant de certifier la présence de 5-HTP non végétal (c'est-à-dire obtenu par fermentation bactérienne recombinante) par la détection de ses produits d'oxydation, le 1,1'-ethylidenebis(L-tryptophan) et le 3-(phenylamino)alanine, non naturellement présent dans la graine de *Griffonia simplicifolia* (Vigliante et al., 2019).

Les notices de compléments alimentaires étudiés dans le paragraphe 4.1.2. mentionnent des populations chez qui le Griffonia est contre-indiqué, à savoir les femmes enceintes et allaitantes, les enfants, les épileptiques et les personnes souffrant de tumeur carcinoïde de l'intestin grêle.

5 Délivrance à l'officine de compléments alimentaires à base de *Griffonia simplicifolia*

Nous avons vu dans les paragraphes précédents que le 5-HTP contenu dans les compléments alimentaires à base de *Griffonia simplicifolia* est susceptible d'induire des effets secondaires graves en cas de surdosage. De plus les contre-indications et interactions médicamenteuses sont nombreuses. Le rôle du pharmacien est donc primordial afin d'assurer la sécurité du patient dans la prise de ce complément alimentaire.

Lorsqu'un patient souffrant de symptômes de dépression se présente au comptoir, s'il s'agit de manifestations dépressives légères et transitoires, récentes et liées à des évènements mineurs, il peut alors être envisageable de proposer un complément alimentaire. En revanche, dans certaines situations, il est préférable de l'orienter vers un médecin qui évaluera la nécessité ou non de prescrire un traitement antidépresseur : lorsque les symptômes dépressifs se manifestent de façon quasi-permanente depuis au moins deux semaines, si le patient a des idées suicidaires, si les symptômes de dépression s'aggravent, s'il s'agit d'une dépression du post-partum, ou d'une dépression concernant un enfant, un adolescent ou une personne âgé.

Si le choix d'un complément alimentaire à base de *Griffonia simplicifolia* semble pertinent, un interrogatoire doit être mené afin de s'assurer qu'il n'y ait aucune contre-

indication ou interaction médicamenteuse. La personne ne doit pas avoir de problème cardiaque, d'hypertension ou d'affection rénale, et ne pas être épileptique. Ce traitement ne peut pas être conseillé à une femme enceinte ou allaitante. Concernant les interactions médicamenteuses, s'il s'agit d'un patient habituel, l'historique du fichier informatique de la pharmacie pourra aisément donner des informations sur les traitements du patient, sinon il pourrait être judicieux d'utiliser la carte vitale afin d'avoir accès au dossier pharmaceutique, si celui-ci est activé. Il s'agit principalement de médicaments pouvant être à l'origine d'un syndrome sérotoninergique à l'instar des antidépresseurs ou des antiparkinsoniens. Sont de même concernés les opiacés, qui pourraient être prescrits pour la douleur, tel du fentanyl ou du tramadol, l'antitussif dextrométhorphan, l'antiémétique métoclopramide, les triptans prescrits dans le traitement des migraines, le lithium, un thymorégulateur, ou certains médicaments ou produits de santé disponibles sans ordonnance comme le millepertuis, une plante qui peut être consommée également en automédication dans la prise en charge d'une dépression légère. Le risque d'interaction avec le millepertuis doit d'autant plus être surveillé, que cette plante fait également partie depuis janvier 2019 de la liste de plantes autorisées dans les compléments alimentaires. Il est donc préférable que le complément alimentaire à base de *Griffonia simplicifolia* soit enregistré dans le fichier informatique de la pharmacie, au nom du patient, afin de pouvoir réagir si ce-dernier se fait prescrire par la suite un médicament contre-indiqué.

Dans le cas d'une délivrance de compléments alimentaires dans le traitement d'une dépression légère, il est bon de rappeler quelques règles hygiéno-diététiques telles que de pratiquer une activité physique régulière, d'avoir une alimentation équilibrée, riche en fruits et légumes, mais aussi en aliments riches en vitamine B tels que le poisson et la viande, en magnésium, en acide gras polyinsaturés ainsi que des protéines, afin de contribuer à un bon équilibre du système nerveux. Un bon rythme de sommeil est nécessaire en respectant une heure de coucher fixe, et en pratiquant des activités calmes dans l'heure qui précède le coucher, se lever chaque jour à la même heure et éviter de trop longues siestes en journée. L'alcool ainsi que les excitants tels que le thé, le café ou les compléments alimentaires énergisants sont à éviter (Berthélémy, 2013).

Si les symptômes persistent ou s'aggravent, le patient doit consulter son médecin traitant.

CONCLUSION

Griffonia simplicifolia est un arbuste ligneux provenant d'Afrique de l'Ouest et Centrale. Utilisé depuis toujours en médecine traditionnelle africaine pour soigner divers maux, *Griffonia simplicifolia* connaît un engouement en Europe ces dernières années pour sa graine, riche en 5-HTP.

Le 5-HTP, synthétisé dans le corps humain à partir du tryptophane, est un précurseur direct de la 5-HT. Le déficit en neurotransmetteurs monoaminergiques, dont fait partie la 5-HT, constitue l'hypothèse principale de la dépression. Les traitements antidépresseurs ont pour but d'augmenter les taux cérébraux des neurotransmetteurs déficients, en activant ou inhibant des récepteurs neuronaux. La 5-HT ne passe pas la barrière hémato-encéphalique, contrairement au 5-HTP qui présente également l'avantage, par rapport au tryptophane, d'avoir une bien meilleure absorption.

À partir des années 1970, plusieurs études ont cherché à montrer l'efficacité du 5-HTP dans la dépression. Cependant peu d'entre elles évaluent l'efficacité du 5-HTP seul, mais souvent en association avec un autre antidépresseur ou avec un antiparkinsonnien. De plus, la plupart ne comparent pas l'efficacité du 5-HTP avec un placebo, ce qui rend ces études difficilement interprétables, surtout dans le traitement d'une pathologie telle que la dépression dans laquelle l'effet placebo est très important. En conséquence, ces données ne permettent pas de conclure quant à l'efficacité du 5-HTP dans le traitement de la dépression.

À ce jour, très peu d'études ont été faites sur *Griffonia simplicifolia* chez l'homme, et aucune n'a cherché à montrer son efficacité dans la prise en charge de la dépression. Aucune étude de toxicité n'a été menée alors que la graine de *Griffonia simplicifolia* contient de nombreuses molécules, dont certaines ont déjà fait preuve d'une toxicité *in vitro*. Aujourd'hui, aucun effet indésirable lié à l'utilisation de compléments alimentaires à base de *Griffonia simplicifolia* n'a été rapporté à l'ANSES, et cette plante n'est pas répertoriée dans la base de donnée Hedrine. Cependant nous n'avons pas le recul nécessaire afin de conclure que la commercialisation de 5-HTP sous forme de complément alimentaire est sans danger.

Griffonia simplicifolia a le statut de complément alimentaire, et de ce fait, n'appartient pas au monopole pharmaceutique. Il est possible de s'approvisionner en *Griffonia simplicifolia* en pharmacie mais également dans des grandes et moyennes surfaces, dans des magasins spécialisés bio ou diététiques, ou encore sur Internet. Pourtant, la Lévetonine®, qui à l'instar de la graine *Griffonia simplicifolia* contient du 5-HTP, est un médicament appartenant à la liste I. De nombreux effets secondaires, interactions et contre-indications sont rapportés pour la Lévetonine®, à une dose de 700 à 1000 mg. Il n'existe pas de données prouvant la sécurité du 5-HTP à des doses inférieures.

Actuellement, nous pouvons dire qu'il y a un manque de normalisation et de contrôle qualité des compléments alimentaires à base de *Griffonia simplicifolia*, ce qui présente un risque réel vis-à-vis de la santé des consommateurs. Néanmoins, l'inscription du Griffonia dans la liste des plantes autorisées dans les compléments alimentaires devrait permettre d'améliorer ce point, les industriels étant obligés de démontrer que leurs produits «garantissent un usage sûr et non préjudiciable à la santé» (Arrêté du 24 juin 2014), notamment en mettant en œuvre des contrôles lors de la fabrication (identification et caractérisation, test toxicologiques) qui permettent d'en garantir la qualité.

Cette plante peut présenter de réelles perspectives dans le traitement de la dépression légère et transitoire. Cependant, afin d'assurer la sécurité des patients, il est nécessaire que des normes qualité soient définies pour sa commercialisation, que des études cliniques et toxicologiques soient réalisées sur *Griffonia simplicifolia* afin de démontrer son efficacité thérapeutique et son rapport bénéfice-risque, et qu'au vu de son mécanisme d'action potentiel et de ses possibles effets indésirables et contre-indications, elle soit délivrée sous le contrôle d'un professionnel de santé.

BIBLIOGRAPHIE

Agren H., Reibring L., Hartvig P., Tedroff J., Bjurling P., Hörnfeldt K., Langström B., 1991. Low brain uptake of L - [11C] 5-hydroxytryptophan in major depression: a positron emission tomography study on patients and healthy volunteers. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 83(6) : 449-455.

Alonso R., Griebel G., Pavone G., Stemmelin J. Le Fur G., Soubrie P., 2004. Blockade of CRF(1) or V(1b) receptors reverses stress-induced suppression of neurogenesis in a mouse model of depression. *Molecular Psychiatry* 9 : 278-286, 224.

AFSSA, 2007. Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments sur un projet d'arrête relatif à l'emploi de substances à but nutritionnel ou physiologique et de plantes et préparations de plantes dans la fabrication de compléments alimentaires. Saisine n°2007-SA-0231.

AFSSA, 2009. Avis de l'Agence française de sécurité sanitaire des aliments relatif à l'emploi de tryptophane à hauteur de 1000 mg dans les compléments alimentaires. Saisine n°2009-SA-0057.

ANSES, 2018. Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif aux risques liés à la consommation de compléments alimentaires contenant de la mélatonine. Saisine n° 2016-SA-0209

Anderson R.J., Hoy K.E., Daskalakis Z.J., Fitzgerald P.B., 2016. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment resistant depression : Re-establishing connections. *Clinical Neurophysiology* 127 : 3394-3.

Arrêté du 24 juin 2014 établissant la liste des plantes, autres que les champignons, autorisées dans les compléments alimentaires et les conditions de leur emploi. JORF n°0163 du 17 juillet 2014 page 11922, texte n° 26.

Arrêté du 26 septembre 2016 établissant la liste des substances à but nutritionnel ou physiologique autorisées dans les compléments alimentaires et les conditions de leur emploi. JORF n°0234 du 7 octobre 2016, texte n° 20.

Athikomkulchai S., Ruangrunsi N., Sekine T., Sumino M., Igarashi K., Ikegami F., 2003. Chemical constituents of *Bauhinia sirindhorniae*. *Natural medicines*, 57(4) : 150-153.

Aubréville A., 1968. *Flore du Gabon : Légumineuses-Caesalpinoïdées*, vol. 15. Muséum National d'Histoire Naturelle, Paris, 362 p.

Berthélémy S., 2013. L'accompagnement du patient dépressif à l'officine. *Actualités Pharmaceutiques*, 52(530) : 42-45.

Bell E.A., Fellows L.E., Qureshi M.Y., 1976. 5-hydroxy-L-tryptophan: taxonomic character and chemical defence in *Griffonia*. *Phytochemistry* 15 : 823.

- Birdsall T.C., 1998. 5-Hydroxytryptophan : a clinically-effective serotonin precursor. *Alternative Medicine Review* 3 : 271-280.
- Blackburn W.D., 1997. Eosinophilia myalgia syndrome. *Seminars in arthritis and rheumatism* 26(6) : 788-793
- Bunney W.E., Davis J.M., 1965. Norepinephrine in depressive reactions. A review. *Archives of General Psychiatry*, 13: 483-94.
- Bruni O., Ferri R., Miano S., Verrillo E., 2004. L-5-Hydroxytryptophan treatment of sleep terrors in children. *European journal of pediatrics*, 163(7) : 402-407.
- Carnevale G, Di Viesti V, Zavatti M, Benelli A, Zanolì P., 2010. *Griffonia simplicifolia* negatively affects sexual behavior in female rats. *Phytomedicine*, 17(12) : 987-91
- Carnevale G, Di Viesti V, Zavatti M, Zanolì P., 2011a. Anxiolytic-like effect of *Griffonia simplicifolia* Baill. seed extract in rats. *Phytomedicine*, 18(10) : 848-51
- Carnevale G., Di Viesti V., Zavatti M., Benelli A., Zanolì P., 2011b. Influence of *Griffonia simplicifolia* on male sexual behavior in rats: behavioral and neurochemical study. *Phytomedicine*, 18(11) : 947-952.
- Caruso I., Puttini P. S., Cazzola M., Azzolini V., 1990. Double-blind study of 5-hydroxytryptophan versus placebo in the treatment of primary fibromyalgia syndrome. *Journal of International Medical Research*, 18(3) : 201-209.
- Ceci F., Cangiano C., Cairella M., Cascino A., Del Ben M., Muscaritoli M., Fanelli F. R., 1989. The effects of oral 5-hydroxytryptophan administration on feeding behavior in obese adult female subjects. *Journal of neural transmission*, 76(2) : 109-117.
- Charpeaud T., Molière F., Bubrovsky M., Haesebaert F., Allaïli N., Bation R., Nieto I., Richieri R., Saba G., Bellivier F., Bennabi D., Holtzmann J., Camus V., Courter P., Courvoisier P., d'Amato T., Doumy O., Garnier M., Bougerol T., Lançon C., Haffen E., Leboyer M., Llorca P.M., Vaiva G., El-Hage W., Aouizerate B., 2016. Dépression résistante : les stratégies de changement et d'association de médicaments antidépresseurs. *La Presse Médicale*, 45: 329–337.
- Chase M. W., Christenhusz M. J. M., Fay M. F., Byng J. W., Judd W. S., Soltis, D. E., Stevens P. F., 2016. An update of the Angiosperm Phylogeny Group classification for the orders and families of flowering plants: APG IV. *Botanical Journal of the Linnean Society*, 181(1), 1-20.
- Choy E.H., 2015). The role of sleep in pain and fibromyalgia. *Nature reviews rheumatology*, 11(9) : 513.
- Coleman M., 1971. Infantile spasms associated with 5-hydroxytryptophan administration in patients with Down's syndrome. *Neurology*, 21(9) : 911-911.
- Coppen A., 1967. The biochemistry of affective disorders. *Br J Psychiatry* 113: 1237-64.

Coppen A., Eccleston E.G., Peet M., 1973. Total and free tryptophan concentration in the plasma of depressive patient. *The Lancet* 2 : 60-63.

Currier D., Mann J.J., 2008. Stress, genes and the biology of suicidal behavior. *Psychiatric Clinics of North America*, 31 : 247-269.

Das Y.T., Bagchi M., Bagchi D., Preuss H.G., 2004. Safety of 5-hydroxy-L-tryptophan. *Toxicology letters*, 150(1) : 111-122.

David D.J., Trischler L., Guilloux J.P., Gardier A.M., Sanchez C., Gaillard R., 2016. Propriétés pharmacologiques de la vortioxetine et leurs conséquences pré-cliniques. *L'Encéphale*, 42 : 1S12-1S23.

Directive 2002/46/CE du Parlement européen et du Conseil du 10 juin 2002 relative au rapprochement des législations des États membres concernant les compléments alimentaires.

Dorosz P., Vital Durand D., Le Jeune C., 2016. *Guide pratique des médicaments*. Maloine, 35^{ème} édition, 1940 p.

Doumy O., Bennabi D., El-Hage W., Allaïli N., Bation R., Bellivier F., Holtzmann J., Bubrovsky M., Camus V., Charpeaud T., Courvoisier P., d'Amato T., Garnier M., Haesebaert F., Bougerol T., Lançon C., Molière F., Nieto I., Richieri R., Saba G., Courtet P., Vaia G., Leboyer M., Llorca P.M., Aouizerate B., Haffen E., 2016. Dépression résistante : les stratégies de potentialisation. *La Presse Médicale*, 45: 338–349.

Dunkley E.J.C., Isbister G.K., Sibbritt D., Dawson A.H., Whyte I.M., 2003. The Hunter Serotonin Toxicity Criteria : simple and accurate diagnostic decision rules for serotonin toxicity. *An International Journal of Medicine*, 96(9) : 635–42.

EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), 2009. Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to 5-hydroxytryptophan and enhancement of mood (ID 1575) and attention (ID 1828) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) N° 1924/2006. *EFSA Journal*, 7(9) : 1273.

EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), 2011. Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to 5-hydroxytryptophan (5-HTP) and increase in satiety leading to a reduction in energy intake (ID 4223) pursuant to Article 13 (1) of Regulation (EC) N° 1924/2006. *EFSA Journal*, 9(6) : 2198.

EFSA, 2012. Règlement n°432/2012 établissant une liste des allégations de santé autorisées portant sur les denrées alimentaires, autres que celles faisant référence à la réduction du risque de maladie ainsi qu'au développement et à la santé infantiles.

Elo-Manga S.S., Tih A.E., Ghogomu R.T., Blond A., Bodo B., 2017. Chemical constituents of the leaves of *Campylospermum elongatum*. *Zeitschrift für Naturforschung C*, 72(1-2) : 71-75.

Erdemgil F.Z., Baser K.H.C., Akbay P., Sticher O., Çalis I., 2003. Thalictricoside, a new phenolic compound from *Thalictrum orientale*. *Zeitschrift für Naturforschung C*, 58(9-10) : 632-636.

Esposito M., Ruberto M., Pascotto A., Carotenuto M., 2012. Nutraceutical preparations in childhood migraine prophylaxis : effects on headache outcomes including disability and behaviour. *Neurological Sciences*, 33(6) : 1365-1368.

Esposito M., Precenzano F., Sorrentino M., Avolio D., Carotenuto M., 2015. A medical food formulation of *Griffonia simplicifolia*/magnesium for childhood periodic syndrome therapy : an open-label study on motion sickness. *Journal of medicinal food*, 18(8) : 916-920.

Fajemiroye J.O., da Silva D.M., de Oliveira D.R., Costa E.A., 2016. Treatment of anxiety and depression: medicinal plants in retrospect. *Fundamental & Clinical Pharmacology*, 30 : 198-215.

Felger J.C., Lotrich F.E., 2013. Inflammatory cytokines in depression : neurobiological mechanisms and therapeutic implications. *Neuroscience*, 246 : 199-229.

Fellows L. E., Bell E. A., 1970. 5-Hydroxy-L-tryptophan, 5-hydroxytryptamine and L-tryptophan-5-hydroxylase in *Griffonia simplicifolia*. *Phytochemistry*, 9(11) : 2389-2396.

Fidelis Q.C., Faraone, I., Russo D., Aragão Catunda-Jr F.E., Vignola L., de Carvalho M.G., Milella L., 2019. Chemical and Biological insights of *Ouratea hexasperma* (A. St.-Hil.) Baill.: A source of bioactive compounds with multifunctional properties. *Natural product research*, 33(10) : 1500-1503.

Food and Drug Administration, 2001. Information paper on L-tryptophan and 5-hydroxy-L-tryptophan. Center for Food Safety and Applied Nutrition, Office of Nutritional Products, Labeling, and Dietary Supplements.

Fort D.M., Jolad S.D., Nelson S.T., 2001. Lithospermoside from *Bauhinia fassoglensis* (Fabaceae). *Biochemical Systematics and Ecology* 29(4) : 439-441.

França P. H., Barbosa D. P., da Silva D. L., Ribeiro Ê. A., Santana A. E., Santos, B. V., Araújo-Júnior, J. X. D., 2014. Indole alkaloids from marine sources as potential leads against infectious diseases. *BioMed research international*, 2014.

Gijsman H. J., van Gerven J. M., de Kam M. L., Schoemaker R. C., Pieters M. S., Weemaes, M., Cohen, A. F., 2002. Placebo-controlled comparison of three dose-regimens of 5-hydroxytryptophan challenge test in healthy volunteers. *Journal of clinical psychopharmacology*, 22(2) : 183-189.

Guignard J.L., Dupont F., 2007. *Botanique : systématique moléculaire*. Elsevier Masson, Issy-les-moulineau, 14^{ème} édition, 285 p.

HAS, 2017. Recommandation de bonne pratique. Épisode dépressif caractérisé de l'adulte : prise en charge en soins de premier recours. Méthode Recommandations pour la pratique clinique.

Han Q.B., Jiang B., Mei S.X., Ding G., Sun H.D., Xie J.X., Liu Y.Z., 2001, Constituents from the roots of *Semiaquilegia adoxoides*, *Fitoterapia*, 72(1) : 86-8.

Hornykiewicz O., 2006. The discovery of dopamine deficiency in the parkinsonian brain. *Journal of Neural Transmission*, 70 : 9-15.

Ito H., Miyake M., Nishitani E., Mori K., Hatano T., Okuda T., Tokuda H., et al., 1999. Anti-tumor promoting activity of polyphenols from *Cowania mexicana* and *Coleogyne ramosissima*. *Cancer letters*, 143(1) : 5-13.

Itoh H., Hatano T., Miyake M., Yoshida T., Kozuka M., Tokuda H., Okuda T., 1995. Tannins from *Cowania mexicana*, and their inhibitory effects on TPA-induced EBV activation [12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate, Epstein-Barr Virus]. Colloques de l'INRA (France).

Joly P., Lampert A., Thomine E., Lauret P., 1991. Development of pseudobullous morphea and scleroderma-like illness during therapy with L-5-hydroxytryptophan and carbidopa. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 25(2) : 332-333.

Joshi S.H., Espinoza R.T., Pirnia T., Shi J., Wang Y., Ayers B., Leaver A., Woods R.P., Narr K.L., 2016. Structural plasticity of the hippocampus and amygdala induced by electroconvulsive therapy in major depression. *Biological Psychiatry* 79 : 282-292.

Joshi J. G., Handler P., 1960. Biosynthesis of trigonelline. *J. biol. Chem*, 235 : 2981-3.

Jouvray M., Auffret M., Launay D., Devos D., Stavris C., Quéméneur T., Le-Gouellec N., 2014. Syndrome myalgie-éosinophilie et L-5 hydroxytryptophane: trois observations chez des patients souffrant d'un syndrome cérébelleux. *La Revue de Médecine Interne*, 35 : 139.

Jurek L., Nourredine M., Megarbane B., d'Amato T., Dorey J. M., Rolland B., 2019. Le syndrome sérotoninergique : une revue actualisée de la littérature. *La Revue de Médecine Interne*, 40(2) : 98-104.

Kasper S., Caraci F., Forti B., Drago F., Aguglia E., 2010. Efficacy and tolerability of Hypericum extract for the treatment of mild to moderate depression. *European Neuropsychopharmacology*, 20 : 747-765.

Kirkeby S., Mandel U., Vedtofte P., 1993. Identification of capillaries in sections from skeletal muscle by use of lectins and monoclonal antibodies reacting with histo-blood group ABH antigens. *Glycoconjugate journal*, 10(2), 181-188.

Kuhlmann W.D., Peschke, P., 1984. Comparative study of procedures for histological detection of lectin binding by use of *Griffonia simplicifolia* agglutinin I and gastrointestinal mucosa of the rat. *Histochemistry*, 81(3) : 265-272.

Lamb J.E., Shibata S., Goldstein I.J., 1983. Purification and characterization of *Griffonia simplicifolia* leaf lectins. *Plant physiology*, 71(4) : 879-887.

Landry Y., Gies J.-P., 2009. *Pharmacologie des cibles vers l'indication thérapeutique cours et exercices corrigés*. Dunod, Paris, 2^e édition, 531 p.

Larmie E.T., Poston L., 1991. The in vitro effects of griffonin and ouabain on erythrocyte sodium content obtained from normal subjects and sickle cell patients. *Planta medica*, 57(02), 116-118.

Le Floc'h N., Otten W., Merlot E., 2011. Tryptophan metabolism, from nutrition to potential therapeutic applications. *Amino acids*, 41(5) : 1195-1205.

Legume Phylogeny Working Group, 2017. A new subfamily classification of the Leguminosae based on a taxonomically comprehensive phylogeny. *Taxon*, 66 : 44-77.

Lescar J., Loris R., Mitchell E., Gautier C., Chazalet V., Cox V., Imberty, A. et al., 2002. Isolectins IA and IB of *Griffonia (Bandeiraea) simplicifolia* crystal structure of metal-free isolectin B4 and molecular basis for metal binding and monosaccharide specificity. *Journal of Biological Chemistry*, 277(8) : 6608-6614.

Levite M., 2008. Neurotransmitters activate T-cells and elicit crucial functions via neurotransmitter receptors. *Current Opinion in Pharmacology* 8 : 460-471.

Mayeux R., Stern Y., Sano M., Williams J. B., Cote L. J., 1988. The relationship of serotonin to depression in Parkinson's disease. *Movement Disorder Journal*, 3(3) : 237-244.

Mazimba O., Majinda R.R., Modibedi C., Masesane I.B., Cencič A., Chingwaru W., 2011. *Tylosema esculentum* extractives and their bioactivity. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 19(17) : 5225-5230.

McKeon P., Swanwick G., Manley P., 1994. L - Tryptophan and the eosinophilia-myalgia syndrome : a clinical and laboratory study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 90(6) : 451-454.

Morilak D.A., Barrera G., Echevarria D.J., Garcia A.S., Hernandez A., Ma S., Petre C.O., 2005. Role of brain norepinephrine in the behavioral response to stress. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 29 : 1214-1224.

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.

Nakamura K., Ito M., Liu Y. Seki T., Suzuki T., Arai H., 2012. Effects of single and repeated electroconvulsive stimulation on hippocampal cell proliferation and spontaneous behaviors in the rat. *Brain research*, 1491 : 88-97.

Nardini M., De R.S., Iannuccelli M., Borghesi R., Battistini N., 1983. Treatment of depression with L-5-hydroxytryptophan combined with chlorimipramine, a double-blind study. *International journal of clinical pharmacology research*, 3(4) : 239-250.

Ndongo J.T., Issa M.E., Messi A.N., Ngo Mbing J., Cuendet M., Pegnyemb D.E., Bochet C.G., 2015. Cytotoxic flavonoids and other constituents from the stem bark of *Ochna schweinfurthiana*. *Natural product research*, 29(17) : 1684-1687.

Neumeister, A., 2003. Tryptophan depletion, serotonin, and depression: where do we stand?. *Psychopharmacology bulletin*, 37(4) : 99-115.

Niranjan K.A., Satya S.K.V.N., Koteswari K.J., Sastry K.P., 2013. Rare cyano glucosides from *Coldenia procumbens* linn. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 5(12) : 1394-1397.

- Niu F., Xie G.B., Cui Z., Chen F., Tu P., 2006. Chemical constituents from roots of *Semiaquilegia adoxoides*. *Journal of Chinese Pharmaceutical Sciences*, 15(4) : 251.
- Nyarko R.A., Larbie C., Anning A.K., 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.
- Okwute S.K., Ndukwe G.I., Watanabe K., Ohno N., 1986. Isolation of Griffonilide from the Stem Bark of *Bauhinia thonningii*. *Journal of Natural Products*, 49(4), 716-717.
- Pizzorno J.E., Murray M.T., *Textbook of natural medicine*, 2013. Elsevier Churchill Livingstone, St Louis, 1916 p.
- Poeldinger, W., Calanchini, B., & Schwarz, W. (1991). A functional-dimensional approach to depression: serotonin deficiency as a target syndrome in a comparison of 5-hydroxytryptophan and fluvoxamine. *Psychopathology*, 24(2), 53-81.
- Philip N.S., Barredo J., Aiken E., Carpenter L.L., 2018. Neuroimaging mechanisms of therapeutic transcranial magnetic stimulation for major depressive disorder. *Biological Psychiatry : Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 3 : 211–222.
- Plouvier, V., 1978. Présence de lithospermoside dans le *Cercis siliquastrum*. *Phytochemistry*, 17 : 1010.
- Postal M., Appenzeller S., 2014. The importance of cytokines and autoantibodies in depression. *Autoimmunity Reviews*, 14 : 30–35.
- Puttini P. S., Caruso I., 1992. Primary fibromyalgia syndrome and 5-hydroxy-L-tryptophan : a 90-day open study. *Journal of international medical research*, 20(2) : 182-189.
- Radomski J.W., Dursun S.M., Reveley M.A., Kutcher S.P., 2000. An exploratory approach to the serotonin syndrome : an update of clinical phenomenology and revised diagnostic criteria. *Medical Hypotheses*, 55(3) : 218–24.
- Ramos B.P., Arnsten A.F.T., 2007. Adrenergic pharmacology and cognition : focus on the prefrontal cortex. *Pharmacology & Therapeutics*, 122, 480-488.
- Ramoz N., Gorwood P., 2014. Génétique de la dépression. *EMC Psychiatrie*, 11(3) : 1-10.
- Ruddick J., Evans A., Nutt D., Lightman S., Rook G., Lowry C., 2006. Tryptophan metabolism in the central nervous system: Medical implications. *Expert Reviews in Molecular Medicine*, 8(20) : 1-27.
- Ribeiro C.A.F., 2000. L-Hydroxytryptophan in the Prophylaxis of Chronic Tension-type Headache : A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. *Headache : The Journal of Head and Face Pain*, 40(6) : 451-456.

Salagre E., Grande I., Solé B., Sanchez-Moreno J., Vieta E., 2018. Vortioxetine : A new alternative for the treatment of major depressive disorder. *Revista de Psiquiatria y Salud Mental*,11(1) : 48-59.

Saki K., Bahmani M., Rafieian-Kopaei M., 2014. The effect of most important medicinal plants on two important psychiatric disorders (anxiety and depression)-a review. Asian <https://www.bocage.fr/20385300079-escarpin-dilane.html> Shibata S., Goldstein I.J., Baker D.A., 1982. Isolation and characterization of a Lewis b-active lectin from *Griffonia simplicifolia* seeds. *Journal of Biological Chemistry*, 257(16) : 9324-9329.

Salmoun M., Devijver, C. Dalozé, D. Braekman J.C.,van Soest R.W., 2002. 5-Hydroxytryptamine-derived alkaloids from two marine sponges of the genus *Hyrtios*. *Journal of natural products*, 65(8) : 1173-1176.

Sano I., 1972. L-5-hydroxytryptophan-(L-5-HTP) therapy. *Folia Psychiatrica Neurologica Japonica*, 26 : 7-17.

Sarris J., Panossian A., Schweitzer I., Stough C., Scholey A., 2011. Herbal medicine for depression, anxiety and insomnia: a review of psychopharmacology and clinical evidence. *European neuropsychopharmacology*, 21(12) : 841-860.

Schmelzer G.H., Gurib-Fakim A., Arroo R., Bosch G. H., Ruijter A., Simmonds M.S.J., Oyen L.P.A., 2008. *Plant resources of tropical Africa : Medicinal Plants - PROTA* Wageningen, Netherlands, 790 p.

Shibata S., Goldstein I.J., Baker D.A., 1982. Isolation and characterization of a Lewis b-active lectin from *Griffonia simplicifolia* seeds. *Journal of Biological Chemistry*, 257(16) : 9324-9329.

Schruers K., van Diest R., Overbeek T., Griez E., 2002. Acute L-5-hydroxytryptophan administration inhibits carbon dioxide-induced panic in panic disorder patients. *Psychiatry research*, 113(3) : 237-243.

Smith M.J., Garrett R.H., 2005. A heretofore undisclosed crux of eosinophilia-myalgia syndrome : compromised histamine degradation. *Inflammation Research*, 54(11) : 435-450.

Sosa A., Winternitz F. Wylde R., Pavia, A.A., 1977. Structure of a cyanoglucoside of *Lithospermum purpureo-caeruleum*. *Phytochemistry*, 16(6) : 707-9.

Spreux-Varoquaux O., 2012. *Sérotonine, aspects biologiques et cliniques*. Médecine sciences publications, Paris, 516 p.

Stahl S.M., 2015. *Psychopharmacologie essentielle. Bases neuroscientifiques et applications pratiques*. Médecine sciences publications, Paris, 4^e édition, 608 p.

Subramanian S.P., Prasath G.S., 2014. Antidiabetic and antidyslipidemic nature of trigonelline, a major alkaloid of fenugreek seeds studied in high-fat-fed and low-dose streptozotocin-induced experimental diabetic rats. *Biomedicine & Preventive Nutrition*, 4(4) : 475-480.

Tanis K.Q., Newton S.S., Duman R.S., 2007. Targeting neurotrophic/growth factor expression and signaling for antidepressant drug development. *CNS Neurological Disorders Drug Targets*, 6 : 151-160.

Tih A.E., Ghogomu R.T. Sondengam B.L., Caux C., Bodo B., 2003. Constituents of *Lophira alata* leaves. *Biochemical Systematics and Ecology*, 31(5) : 549-551.

Titus F., Dávalos A., Alom J., Codina A., 1986. 5-hydroxytryptophan versus methysergide in the prophylaxis of migraine. *European neurology*, 25(5) : 327-329.

Torres G.E., Amara S.G., 2007. Glutamate and monoamine transporters : new vision of form and function. *Current Opinion in Neurobiology* 17 : 304-312.

Turecki G., Briere R., Dewar K., Antoneti T., Lesage A.D., Seguin M., 1999. Prediction of level of serotonin 2A receptor binding by serotonin receptor 2A genetic variation in postmortem brain samples from subject who did or did not commit suicide. *American Journal of Psychiatry*, 156 : 1456-1458.

Turner E.H., Loftis J.M., Blackwell A.D., 2006. Serotonin a la carte : Supplementation with the serotonin precursor 5-hydroxytryptophan. *Pharmacology & Therapeutics* 109 : 325-338.

Van Praag, H. M., Korf, J., Dols, L. C. W., & Schut, T. (1972). A pilot study of the predictive value of the probenecid test in application of 5-hydroxytryptophan as antidepressant. *Psychopharmacologia*, 25(1), 14-21.

Van Praag H.M., 1979. Central serotonin. Its relation to depression vulnerability and depression prophylaxis. *Biological psychiatry today*, 19, 485-498.

Van Praag H.M., 1984. Studies in the mechanism of action of serotonin precursors in depression. *Psychopharmacol Bulletin*, 20 : 599-602.

Viallet F., Vercueil L., Gayraud D., Bonnefoi-Kyriacou B., Renie, L., 2005. Mouvements anormaux secondaires (dystonies, myoclonies, tremblements, dyskinésies). *EMC-Neurologie*, 2(4) : 430-452.

Vigliante I., Mannino G., Maffei M.E., 2019. Chemical Characterization and DNA Fingerprinting of *Griffonia simplicifolia* Baill. *Molecules*, 24(6), 1032.

Von Euler U.S. 1946. A specific sympathomimetic ergone in adrenergic nerve fibres (sympathin) and its relations to adrenaline and noradrenaline. *Acta Physiologica Scandinavia*, 12 : 73-97.

Wang S., Fan Z., Zhou B., Wang Y., Du P., Tan W., Guo, X. , 2017. Roles of glycoproteins in the diagnosis and differential diagnosis of chronic and latent Keshan disease. *Molecules*, 22(5), 746.

Wang X.Z., Wu F.H, Qu W., Liang J.Y., 2013. A new β -carboline alkaloid from the seeds of *Griffonia simplicifolia*. *Chinese journal of natural medicines*, 11(4) : 401-405.

- Westenberg H. G., Gerritsen T. W., Meijer B. A., van Praag H. M., 1982. Kinetics of l-5-hydroxytryptophan in healthy subjects. *Psychiatry research*, 7(3) : 373-385.
- Williams W. A., Shoaf S. E., Hommer D., Rawlings R., Linnoila M., 1999. Effects of acute tryptophan depletion on plasma and cerebrospinal fluid tryptophan and 5 - hydroxyindoleacetic acid in normal volunteers. *Journal of neurochemistry*, 72(4) : 1641-1647.
- Wheatley D., 1998. Hypericum extract, potential in the treatment of depression. *CNS Drugs*, 9 (6) : 431-440.
- Wu J., Fairchild E.H., Beal J.L., Tomimatsu T., Doskotch R.W., 1979. Lithospermoside and dasycarponin, cyanoglucosides from *Thalictrum*. *Journal of Natural products*, 42(5) : 500-511.
- Wu Y.H., Ursinus J., Zhou J.N., Scheer F.A.J.L., Bao A.M., Jockers R., van Heerikhuizen J., Swaab D.F., 2013. Alterations of melatonin receptors MT1 and MT2 in the hypothalamic suprachiasmatic nucleus during depression. *Journal of Affective Disorders* 148 : 357–367.
- Wurtman R. J., Wurtman J. J., 1995. Brain serotonin, carbohydrate craving, obesity and depression. *Obesity research*, 3(S4) : 477S-480S.
- Wyatt R. J., Zarcone V., Engelman K., Dement W. C., Snyder F., Sjoerdsma A., 1971 . Effects of 5-hydroxytryptophan on the sleep of normal human subjects. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 30(6) : 505-509.
- Yamashita K., Kuno A., Matsuda A., Ikehata Y., Katada N., Hirabayashi J., Watanabe M., 2016. Lectin microarray technology identifies specific lectins related to lymph node metastasis of advanced gastric cancer. *Gastric cancer*, 19(2), 531-542.
- Zhang P. Y., Wan S. B., Ren S. M., Jiang T., 2010. First total synthesis of marine alkaloid hirtiosulawesine. *Chinese Chemical Letters*, 21(11) : 1307-1309.
- Zhou J., Chan L., Zhou S., 2012. Trigonelline: a plant alkaloid with therapeutic potential for diabetes and central nervous system disease. *Current medicinal chemistry*, 19(21) : 3523-3531.
- Zhu-Salzman K., Shade R.E., Koiwa H., Salzman R.A., Narasimhan M., Bressan R.A., Murdock L.L., 1998. Carbohydrate binding and resistance to proteolysis control insecticidal activity of *Griffonia simplicifolia* lectin II. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(25) : 15123-15128.

SITES CONSULTÉS :

Abiocom : <https://www.abiocom.com/>

ANSES : <https://www.anses.fr/>

Arkopharma : <https://www.arkopharma.com/>

Commission européenne : <https://ec.europa.eu/>

EurekaSanté : <https://eurekasante.vidal.fr/>
<https://www.commander-pileje.fr/>

INPES : <http://inpes.santepubliquefrance.fr/>

INSERM : <https://www.inserm.fr/>

Iphym : <https://iphym.com/>

Medscape : <https://www.medscape.org/>

Mon herboristerie : <https://www.mon-herboristerie.com/>

Nat & Form : <http://nat-form.com/>

OMS : <http://www.who.int/fr/>

Ordre des pharmaciens : <http://www.ordre.pharmacien.fr/>

Passeport Santé : <https://www.passeportsante.net/fr/>

Pharmacie Razimbaud : <https://mapharmanaturelle.com/>

Pharmasimple : <https://pharmasimple.com/fr/>

Phytofficine : <http://www.phytofficine.fr/>

Pilège : <https://www.pileje.fr/revue-sante/>

Portail de l'Économie, des Finances, de l'Action et des Comptes publics :
<https://www.economie.gouv.fr/>

S.I.D. nutrition : <http://www.sidnsante.com/>

Santarome : <https://www.santarome.fr>

Santé Verte : <https://www.sante-verte.com/>

Synactifs : <http://www.synactifs.com/>

Synadiet : <http://www.synadiet.org/>

VIDAL : <https://www.vidal.fr/>

Vu, le Président du jury,

Vu, le Directeur de thèse,

Vu, le Directeur de l'UFR,

Nom - Prénom : JULG-HENRY Thérèse

Titre de la thèse : Utilisations du *Griffonia simplicifolia* et du 5-hydroxytryptophane dans la prise en charge de la dépression.

Résumé de la thèse : Les compléments alimentaires indiqués dans les troubles de l'humeur représentent une part très importante du marché des compléments alimentaires en pharmacie. *Griffonia simplicifolia*, une plante africaine arrivée sur le marché européen il y a quelques années, entre dans la composition de nombreux d'entre eux. Sa graine particulièrement riche en 5-hydroxytryptophane, précurseur de la sérotonine, lui conférerait des propriétés justifiant son utilisation dans la prise en charge de la dépression. Cette plante peut présenter de réelles perspectives dans le traitement de la dépression légère et transitoire. Néanmoins afin d'assurer la sécurité des patients, il est nécessaire que des normes qualité soient définies pour sa commercialisation, et que des études cliniques et toxicologiques soient réalisées afin de démontrer son efficacité thérapeutique et son rapport bénéfice-risque.

La plante *Griffonia simplicifolia* et le 5-hydroxytryptophane ont-ils leur place dans le traitement de la dépression ? Sont-ils réellement efficaces et sans dangers ? Le statut de complément alimentaire est-il approprié pour ces composés ?

MOTS CLÉS : *Griffonia simplicifolia*, 5-hydroxytryptophane, compléments alimentaires, dépression

JURY

PRÉSIDENT :

Pr Sylvie PIESARD, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier ;
Faculté de Pharmacie de Nantes – CHU de Nantes

ASSESEURS :

Pr Olivier GROVEL, Professeur des Universités ;
Faculté de Pharmacie de Nantes

Dr Bruno FERRY, Praticien Hospitalier ;
CH de Saint Nazaire

Adresse de l'auteur : 18 rue François de Badts
59110 LA MADELEINE