

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 26/06/2026  
Par M. SARIGUL Mikail**

---

**Effet du safran dans les troubles de l'humeur : entre tradition,  
pharmacologie et évaluation clinique**

---

**Membres du jury :**

**Président :** Monsieur **Karrouit Youness**, Maître de Conférences des Universités, HDR, Docteur en pharmacie, Faculté de Pharmacie, Université de Lille

**Membre extérieur :** Madame **KOUKEB Sonia**, Docteur en Pharmacie, Titulaire, Hellemmes

**Membre extérieur :** Madame **DAHER Amani**, Docteur en Pharmacie, Lille

## Université de Lille

Président  
Premier Vice-président  
Vice-présidente Formation  
Vice-président Recherche  
Vice-président Ressources Humaine  
Directrice Générale des Services  
CHIRIS-FABRE

Régis BORDET  
Bertrand DÉCAUDIN  
Corinne ROBACZEWSKI  
Olivier COLOT  
Jean-Philippe TRICOIT  
Anne-Valérie

## UFR3S

Doyen  
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité  
Vice-Doyenne Recherche  
Vice-Doyen Finances et Patrimoine  
Vice-Doyen International  
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires  
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie  
Vice-Doyen Territoire-Partenariats  
Vice-Doyen Santé numérique et Communication  
Vice-Doyenne Vie de Campus  
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX  
Hervé HUBERT  
Karine FAURE  
Emmanuelle LIPKA  
Vincent DERAMECOURT  
Sébastien D'HARANCY  
Caroline LANIER  
Thomas MORGENROTH  
Vincent SOBANSKI  
Anne-Laure BARBOTIN  
Victor HELENA

## Faculté de Pharmacie

Vice - Doyen  
Premier Assesseur et  
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement  
Assesseur à la Vie de la Faculté et  
Assesseur aux Ressources et Personnels  
Responsable de l'Administration et du Pilotage  
Représentant étudiant  
Chargé de mission 1er cycle  
Chargée de mission 2eme cycle  
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche  
Chargé de mission Relations Internationales  
Chargée de Mission Qualité  
Chargé de mission dossier HCERES

Pascal ODOU  
  
Anne GARAT  
  
Emmanuelle LIPKA  
Cyrille PORTA  
Honoré GUISE  
Philippe GERVOIS  
Héloïse HENRY  
Nicolas WILLAND  
Christophe FURMAN  
Marie-Françoise ODOU  
Réjane LESTRELIN

## Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81

M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

### Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bio inorganique	85
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87

Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

#### Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82

Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

#### Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M	BEDART	Corentin	ICPAL	86
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86

M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	

M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	87
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

#### Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mme	KUBIK	Laurence	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

### Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BAILLY	Christian	ICPAL	86
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

### Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M	AYED	Elya	Pharmacie officinale	
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
Mme	DANICOURT	Frédérique	Pharmacie officinale	
Mme	DUPIRE	Fanny	Pharmacie officinale	
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
Mme	GEILER	Isabelle	Pharmacie officinale	
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86
M	POTHIER	Jean-Claude	Pharmacie officinale	
Mme	ROGNON	Carole	Pharmacie officinale	

### Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

### Hospitalo-Universitaire (PHU)

	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

### Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMPAGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	FERRY	Lise	Biochimie	
M	HASYEOUI	Mohamed	Chimie Organique	
Mme	HENRY	Doriane	Biochimie	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M	LAURENT	Arthur	Chimie-Physique	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	

Mme	RAAB	Sadia	Physiologie	
-----	------	-------	-------------	--

#### Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	DELOBEAU	Iris	Pharmacie officinale
M	RIVART	Simon	Pharmacie officinale
Mme	SERGEANT	Sophie	Pharmacie officinale
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

#### LRU / MAST

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FRAPPE	Jade	Pharmacie officinale
M	LATRON-FREMEAU	Pierre-Manuel	Pharmacie officinale
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique



## ***UFR3S-Pharmacie***

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**



---

**Effet du safran dans les troubles de l'humeur : entre tradition,  
pharmacologie et évaluation clinique**

---

<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>15</b>
<b>PARTIE 1. FONDEMENTS ET POTENTIALITÉS.....</b>	<b>17</b>
<b>I. Historique et usages traditionnels du safran.....</b>	<b>17</b>
1) Origines historiques et géographiques du safran.....	17
2) Usages traditionnels alimentaires, médicaux et symboliques du safran.....	19
3) Évolution de l'intérêt thérapeutique du safran jusqu'à la recherche contemporaine... 21	
<b>II. Données générales sur le safran.....</b>	<b>22</b>
1) Définition et identification botanique : <i>Crocus sativus</i> L.....	22
2) Production, récolte et spécificités d'un produit rare.....	23
3) Composition chimique.....	25
a) Crocines.....	25
b) Crocétine.....	27
c) Picrocrocine.....	28
d) Safranal.....	29
4) Qualité, adultération et standardisation des extraits.....	30
<b>III. Bases pharmacologiques.....</b>	<b>33</b>
1) Pharmacocinétique.....	33
a) Absorption.....	33
b) Métabolisme.....	33
c) Biodisponibilité.....	34
2) Pharmacodynamie.....	35
a) Modulation des neurotransmetteurs.....	35
b) Effets antioxydants.....	37
c) Effets anti-inflammatoires.....	38
d) Effets neuroprotecteurs.....	39
3. Données précliniques.....	41
a) Études in vitro.....	41
b) Modèles animaux.....	42
c) Intérêt et limites des résultats précliniques.....	43
<b>IV. Les troubles de l'humeur : cadre clinique.....</b>	<b>45</b>
1) Définition des troubles de l'humeur.....	45
2) Symptômes dépressifs, anxieux et tableaux mixtes.....	46
3) Retentissement individuel et collectif.....	48
4) Prise en charge actuelle.....	49
a) Approches non pharmacologiques.....	49
b) Approches médicamenteuses.....	51
c) Limites des traitements conventionnels.....	52
<b>V. Données cliniques et exemples principaux.....</b>	<b>54</b>
1) Études cliniques dans les symptômes dépressifs.....	54
2) Études cliniques dans l'anxiété et le stress.....	56
3) Études sur les symptômes associés.....	57
a) Sommeil.....	57
b) Fatigue psychique.....	59
c) Qualité de vie.....	60

4) Comparaison au placebo et aux comparateurs actifs.....	62
5) Place éventuelle du safran en adjuvant.....	62
<b>PARTIE 2. LIMITES, DÉFIS ET PERSPECTIVES.....</b>	<b>64</b>
<b>VI. Limites et précautions d'interprétation.....</b>	<b>64</b>
1) Limites méthodologiques des études.....	64
a) Faibles effectifs.....	64
b) Durées de suivi courtes.....	65
c) Hétérogénéité des populations.....	66
d) Variabilité des extraits et des dosages.....	68
2) Tolérance et sécurité d'emploi.....	69
a) Effets indésirables rapportés.....	69
b) Précautions d'emploi et interactions médicamenteuses.....	70
3) Limites de transposition clinique.....	72
a) Validité externe des résultats.....	72
b) Absence de consensus fort.....	73
c) Risque de surinterprétation.....	74
<b>VII. Enjeux de qualité, de formulation et de réglementation.....</b>	<b>75</b>
1. Importance de la standardisation des extraits.....	75
2) Variabilité des formulations disponibles.....	77
3) Formes disponibles en officine et limites de transposition à la pratique.....	77
4) Encadrement réglementaire des produits à base de safran.....	78
<b>VIII. Le pharmacien d'officine face au safran dans les troubles de l'humeur.....</b>	<b>80</b>
1) Analyse de la demande du patient à l'officine.....	80
2) Place du safran dans l'accompagnement pharmaceutique.....	82
3) Enjeux déontologiques et professionnels dans la prise en charge des troubles de l'humeur.....	83
<b>CONCLUSION.....</b>	<b>85</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>87</b>

## INTRODUCTION

Les troubles de l'humeur constituent aujourd'hui un enjeu majeur de santé publique en raison de leur fréquence, de la diversité de leurs manifestations cliniques et de leur retentissement important sur la qualité de vie. Qu'ils se traduisent par une tristesse persistante, une perte d'intérêt, une fatigue psychique, des troubles du sommeil ou une anxiété associée, ils affectent profondément le fonctionnement quotidien des personnes concernées. Leur prise en charge repose sur des approches variées, associant mesures non médicamenteuses, psychothérapies et traitements pharmacologiques. Toutefois, malgré l'existence de stratégies thérapeutiques validées, certaines limites persistent, notamment en termes de tolérance, d'observance, de délai d'action ou encore d'acceptabilité par les patients. Dans ce contexte, l'intérêt pour des approches complémentaires, en particulier pour les substances d'origine naturelle, n'a cessé de croître au cours des dernières années.

Parmi ces substances, le safran occupe une place singulière. Issu des stigmates de *Crocus sativus L.*, il est connu depuis l'Antiquité pour ses usages alimentaires, culturels et médicaux. Produit rare, précieux et fortement chargé de symbolique, il bénéficie d'une image particulièrement valorisée. Au-delà de cette dimension historique, le safran suscite désormais un intérêt scientifique croissant, notamment dans le domaine des troubles de l'humeur. Cette attention repose sur la richesse de sa composition chimique, marquée par la présence de plusieurs constituants bioactifs, parmi lesquels les crocines, la crocétine, la picrocrocine et le safranal. Ces composés ont conduit à formuler différentes hypothèses pharmacologiques susceptibles d'expliquer un effet potentiel sur certains symptômes dépressifs, anxieux ou associés.

Cependant, l'intérêt porté au safran ne saurait reposer sur sa seule réputation traditionnelle ni sur l'attrait général exercé par les produits naturels. Comme toute substance à visée thérapeutique, il doit être envisagé à la lumière des connaissances pharmacologiques et des données cliniques disponibles. Si plusieurs travaux suggèrent un potentiel intéressant dans les troubles de l'humeur, leur interprétation demeure prudente en raison de limites méthodologiques récurrentes, telles que l'hétérogénéité des extraits utilisés, la variabilité des dosages, la durée souvent courte des études ou encore la faiblesse de certains effectifs. Dès lors, le safran apparaît à la fois comme une substance prometteuse et comme un objet de recherche qui exige une analyse rigoureuse et nuancée.

Le choix de ce sujet s'inscrit ainsi à l'interface de plusieurs champs d'intérêt : la pharmacognosie, la pharmacologie, la clinique et l'évaluation thérapeutique. Il permet d'interroger la manière dont une substance issue de la tradition peut être réévaluée à l'aune des exigences scientifiques contemporaines, tout en questionnant la place pouvant lui être

accordée dans un domaine aussi complexe que celui des troubles de l'humeur. L'objectif de ce travail est donc d'examiner dans quelle mesure le safran peut être envisagé comme une option d'intérêt dans ce contexte. Pour cela, seront successivement abordés les fondements historiques, botaniques, chimiques et pharmacologiques du safran, le cadre clinique et thérapeutique des troubles de l'humeur, puis les principales données scientifiques disponibles, afin d'en apprécier la portée réelle, les limites et la légitimité thérapeutique éventuelle.

## PARTIE 1. FONDEMENTS ET POTENTIALITÉS

### I. Historique et usages traditionnels du safran

#### 1) Origines historiques et géographiques du safran

L'histoire du safran s'inscrit dans un temps long, à la croisée des mondes méditerranéen, proche-oriental et asiatique. Les données disponibles conduisent aujourd'hui à situer son **foyer historique d'émergence dans l'aire égéenne**, plus particulièrement en **Grèce ancienne**. Cette hypothèse repose sur la convergence entre les sources iconographiques antiques et les analyses génétiques modernes, qui soutiennent l'idée d'une domestication ancienne dans le monde grec. Le safran apparaît ainsi non seulement comme une denrée précieuse, mais aussi comme une production déjà valorisée dans les sociétés de l'âge du Bronze égéen [1].

Parmi les témoignages les plus marquants figurent les **fresques d'Akrotiri**, sur l'île de Santorin, datées du II<sup>e</sup> millénaire avant notre ère. Ces représentations montrent des scènes de cueillette et d'usage du crocus, ce qui atteste d'une connaissance ancienne et d'une mise en valeur précoce de cette plante dans le monde minoen. Ces documents iconographiques sont souvent considérés comme les preuves les plus anciennes de l'importance culturelle et possiblement thérapeutique du safran. Ils suggèrent que celui-ci ne se limitait pas à un simple usage alimentaire, mais occupait déjà une place particulière dans les sociétés égéennes anciennes [1].



**Figure 1 : Représentation minoenne de la récolte du crocus dans les fresques d'Akrotiri (Santorin) [2].**

À partir de ce foyer initial, le safran s'est progressivement diffusé vers d'autres régions du bassin méditerranéen et du Proche-Orient. Les grandes synthèses historiques indiquent qu'il a ensuite été connu en **Perse**, puis dans plusieurs espaces culturels orientaux et méditerranéens, où sa couleur, son parfum et sa rareté lui ont conféré une forte valeur économique et symbolique. Cette circulation ancienne a favorisé son intégration dans des traditions diverses, aussi bien culinaires que médicinales. Le safran devient ainsi, au fil des siècles, une substance de prestige, échangée, cultivée et transmise dans de nombreux contextes culturels [3].

Durant l'Antiquité puis le Moyen Âge, sa diffusion s'est poursuivie vers l'**Afrique du Nord**, l'**Europe méridionale** et certaines régions d'**Asie**. Des pays comme l'Espagne, l'Italie ou la Grèce ont longtemps entretenu une culture du safran intégrée à des traditions agricoles locales, tandis que la Perse puis l'Iran ont progressivement acquis une place centrale dans sa production. Cette extension géographique n'a cependant pas effacé le rôle fondateur du monde égéen dans son histoire. Elle témoigne plutôt de la capacité du safran à s'adapter à différentes aires de culture, dès lors que les conditions climatiques, les savoir-faire agricoles et la valeur marchande permettaient d'en soutenir la production [3].

À l'époque contemporaine, la géographie du safran est dominée par l'**Iran**, qui constitue de loin la principale zone de production mondiale. D'autres pays conservent néanmoins une place reconnue, notamment l'Inde, la Grèce, l'Espagne, le Maroc et l'Italie. Il convient donc de distinguer le **centre historique probable de domestication**, situé selon les connaissances actuelles en Grèce, des **principales zones modernes de culture**, qui se sont déplacées au cours du temps sous l'effet des échanges commerciaux, de l'organisation des filières agricoles et des conditions écologiques favorables. Cette distinction est essentielle pour comprendre que l'origine historique du safran ne se confond pas avec sa géographie productive actuelle [4].

Ainsi, le safran apparaît comme une substance végétale dont la trajectoire historique est particulièrement singulière. Né dans l'espace égéen ancien, diffusé ensuite vers le Proche-Orient, la Méditerranée et l'Asie, il a progressivement acquis un statut d'exception, à la fois produit agricole spécialisé, objet d'échanges et symbole de raffinement. Cette profondeur historique contribue largement à expliquer le prestige durable du safran, mais aussi l'intérêt renouvelé qu'il suscite aujourd'hui dans les domaines scientifique et pharmaceutique [1].

**Tableau 1 : Repères historiques et géographiques du safran.**

Période	Espace géographique dominant	Élément marquant
Ile millénaire av. J.-C.	Monde égéen (Santorin, Crète)	Fresques d'Akrotiri attestant la récolte et la valorisation du crocus [1]
Antiquité	Grèce et Perse	Diffusion du safran comme substance précieuse, colorante et médicinale [3]
Moyen Âge	Bassin méditerranéen, Proche-Orient	Consolidation des circuits de culture et d'échange [3]
Époque moderne et contemporaine	Iran, Inde, Grèce, Espagne, Maroc, Italie	Structuration des principales zones actuelles de production [4]

## 2) Usages traditionnels alimentaires, médicaux et symboliques du safran

Le safran a depuis longtemps occupé une place singulière parmi les substances végétales en raison de sa **triple valeur alimentaire, médicinale et symbolique**. Les premières traces de son usage et de sa représentation remontent à l'Antiquité ancienne, notamment à l'époque minoenne, vers le Ile millénaire avant notre ère. Sa couleur intense, son parfum caractéristique et sa rareté en ont fait très tôt un produit de prestige, réservé aux usages les plus raffinés. Dans les sociétés méditerranéennes et orientales, il ne s'agissait pas seulement d'un condiment : le safran était aussi perçu comme une substance précieuse, associée à la richesse, au soin et à certaines formes de distinction sociale [1].

Sur le plan alimentaire, le safran est utilisé comme **épice, colorant et aromate** depuis des siècles. Son pouvoir tinctorial exceptionnel lui permettait de colorer les mets, tandis que son arôme complexe participait à l'élaboration de préparations culinaires élaborées. Cette fonction alimentaire est attestée de longue date dans les cultures du bassin méditerranéen, du Proche-Orient et d'Asie. Le safran servait à rehausser la saveur de plats cérémoniels ou festifs, mais aussi à marquer le raffinement d'une table ou d'une préparation. Cette valeur gastronomique s'est maintenue au fil des siècles et constitue encore aujourd'hui l'un des fondements majeurs de son usage [3].

Les usages traditionnels médicinaux du safran apparaissent eux aussi très anciens et particulièrement diversifiés. Déjà mentionné dans plusieurs traditions de l'Antiquité, puis dans les médecines persane, arabe, grecque et plus tard indo-persane, le safran fut employé pour traiter ou soulager un large éventail de troubles. Il était notamment cité dans des indications touchant à la sphère digestive, aux douleurs, aux troubles menstruels, à l'insomnie, à certains états nerveux ou encore à ce que l'on désignerait aujourd'hui comme des troubles de l'humeur (3). Dans la médecine persane traditionnelle, le safran occupait ainsi une place importante comme tonique, substance réconfortante et remède utilisé dans différentes affections du système nerveux et de l'état émotionnel [5].

Cette diversité des usages médicinaux traditionnels ne doit toutefois pas être interprétée comme une preuve directe d'efficacité au sens contemporain du terme. Elle témoigne surtout du fait que le safran a longtemps été perçu comme une substance polyvalente, dotée d'une action favorable sur l'organisme dans son ensemble. Dans plusieurs traditions, il semble avoir été utilisé à la fois pour ses effets supposés sur le corps et pour son influence sur l'esprit, ce qui explique sans doute en partie l'intérêt renouvelé qu'il suscite aujourd'hui dans le domaine des troubles de l'humeur [6].

Au-delà de ses usages alimentaires et médicinaux, le safran possède également une forte dimension symbolique. Sa rareté, son coût élevé, sa couleur dorée ou rouge-orangée et son parfum ont contribué à en faire un produit associé au luxe, à la pureté, au pouvoir ou au sacré selon les contextes culturels. Les fresques antiques, les textes anciens et les traditions orientales montrent qu'il pouvait intervenir dans des pratiques esthétiques, des rites, des textiles de prestige ou des préparations destinées à des usages non strictement thérapeutiques. Le safran a ainsi longtemps dépassé le simple statut de plante utile pour devenir une substance culturellement valorisée, investie d'une portée symbolique forte [1].

Cette richesse d'usages explique la place particulière qu'occupe le safran dans l'histoire des substances naturelles. Peu de produits végétaux cumulent en effet une telle ancienneté d'emploi, une telle diversité d'applications et un tel prestige symbolique. Cette singularité contribue encore aujourd'hui à son attractivité, aussi bien dans les domaines alimentaire et culturel que dans la recherche scientifique contemporaine. Elle justifie également l'intérêt de revenir, dans une démarche pharmaceutique, sur les usages traditionnels qui ont précédé sa réévaluation actuelle [3].

**Tableau 2 : Principaux usages traditionnels du safran.**

<b>Domaine d'usage</b>	<b>Exemples d'utilisations traditionnelles</b>
Alimentaire	Épice, aromate, colorant de préparations culinaires [3]
Médicinal	Troubles digestifs, douleurs, troubles menstruels, insomnie, états nerveux [6]
Neuropsychique traditionnel	Usage comme tonique, réconfortant, soutien de l'humeur dans certaines médecines traditionnelles [5]
Symbolique et culturel	Produit de prestige, rites, textile, parfum, marqueur de raffinement [1]

### **3) Évolution de l'intérêt thérapeutique du safran jusqu'à la recherche contemporaine**

Après une longue période durant laquelle le safran a été principalement appréhendé à travers des usages empiriques et traditionnels, cette substance a progressivement fait l'objet d'une réévaluation scientifique. Ce passage d'un savoir d'usage à une investigation fondée sur les méthodes contemporaines constitue une étape décisive dans l'évolution de son intérêt thérapeutique.

Ce n'est véritablement qu'au XXe siècle, et plus nettement encore au tournant des années 2000, que le safran a commencé à faire l'objet d'investigations pharmacologiques plus systématiques. L'identification de plusieurs constituants bioactifs majeurs, notamment les crocines, la crocétine et le safranal, a contribué à renouveler le regard porté sur cette substance, en ouvrant la voie à une étude plus rigoureuse de ses mécanismes d'action potentiels. Les recherches expérimentales ont alors suggéré plusieurs pistes, parmi lesquelles une modulation de certains systèmes de neurotransmission, des effets antioxydants, des propriétés anti-inflammatoires et une possible action neuroprotectrice [6].

Cette phase de redécouverte pharmacologique a progressivement conduit à l'émergence d'essais cliniques, en particulier dans le champ des troubles de l'humeur. Les premières études contemporaines se sont surtout intéressées aux symptômes dépressifs légers à modérés, avec des résultats suffisamment encourageants pour susciter un intérêt croissant dans la littérature scientifique. Plusieurs revues et méta-analyses ont ensuite rapporté que, dans certains essais, le safran semblait supérieur au placebo et présentait une efficacité

comparable à celle de certains antidépresseurs de référence, notamment la fluoxétine ou l'imipramine, dans des contextes précis et sur des durées relativement courtes [7].

Au cours de la dernière décennie, l'intérêt thérapeutique du safran s'est élargi à d'autres domaines. Outre la dépression, des travaux ont porté sur l'anxiété, le stress, la qualité du sommeil, certaines fonctions cognitives, ou encore d'autres indications non psychiatriques comme la dégénérescence maculaire liée à l'âge, les syndromes métaboliques ou certaines pathologies inflammatoires. Cette extension des champs d'étude montre que le safran n'est plus seulement envisagé comme un produit traditionnel, mais comme une substance candidate à une véritable valorisation thérapeutique fondée sur la recherche biomédicale [8].

Pour autant, cette évolution vers la recherche contemporaine constitue une étape prometteuse, bien que la validation scientifique de ces effets cliniques nécessite encore d'être consolidée face à certaines fragilités méthodologiques que nous détaillerons dans la seconde partie de ce travail.

En définitive, la recherche contemporaine a profondément transformé le statut du safran. Désormais étudié comme un objet scientifique à part entière, notamment dans le domaine des troubles de l'humeur, il illustre comment une substance ancienne peut être réévaluée à la lumière des outils modernes de la pharmacologie, de l'expérimentation préclinique et de l'évaluation clinique [6].

## II. Données générales sur le safran

### 1) Définition et identification botanique : *Crocus sativus* L.

Le safran correspond aux stigmates séchés de *Crocus sativus* L., une espèce appartenant à la famille des **Iridaceae**. Dans les bases botaniques de référence, *Crocus sativus* est reconnu comme un taxon accepté, décrit par Linné, et considéré comme un **cultigène** dont l'origine est rattachée à la Grèce. Il s'agit donc d'une plante cultivée, maintenue par l'activité humaine, et non d'une espèce spontanément répandue à l'état sauvage [9].



Figure 2 : Fleur de *Crocus sativus* L. et stigmates rouges constituant le safran. [10]

Sur le plan morphologique, *Crocus sativus* est une plante géophyte pérenne à corme, de petite taille, mesurant en général entre 10 et 30 cm [11]. Ses feuilles sont étroites, linéaires et dressées. La plante produit à l'automne une fleur de couleur violette à lilas, facilement reconnaissable, dont l'intérêt pharmaceutique et alimentaire réside dans la présence d'un style se divisant en trois longs stigmates rouge orangé [11]. Ce sont ces stigmates, séparés manuellement puis séchés, qui constituent le safran au sens strict [3].

L'identification botanique de l'espèce repose ainsi sur plusieurs caractères distinctifs : une floraison automnale, une fleur violette relativement grande, trois étamines jaunes et surtout trois stigmates rouges très développés, nettement exserts. Cette combinaison morphologique permet de distinguer *Crocus sativus* des autres espèces du genre *Crocus*, même si les rapprochements taxonomiques au sein du groupe demeurent complexes. En pratique, la reconnaissance de la plante s'appuie donc à la fois sur ses caractères floraux et sur la partie récoltée, qui possède une forte spécificité visuelle [11].

Une caractéristique botanique majeure de *Crocus sativus* est sa stérilité triploïde. La plante ne produit pas de graines viables et ne peut donc pas se reproduire par voie sexuée de manière fonctionnelle. Sa propagation repose exclusivement sur la multiplication végétative par division des cormes-fils. Cette particularité explique la dépendance étroite de l'espèce à la culture humaine, mais aussi la relative homogénéité des plantations et la permanence de certains caractères morphologiques d'une génération à l'autre [11].

Ainsi, *Crocus sativus* L. peut être défini comme une espèce cultivée des Iridaceae, identifiable par sa fleur violette automnale et par ses trois stigmates rouges récoltés pour produire le safran [9]. Son identification botanique présente un intérêt particulier en pharmacognosie, car elle permet de rattacher sans ambiguïté la drogue végétale à son espèce d'origine et de mieux comprendre les contraintes biologiques qui participent à la rareté et à la valeur de cette substance [3].

## 2) Production, récolte et spécificités d'un produit rare

La production du safran se distingue par son caractère particulièrement exigeant, tant sur le plan agronomique que sur le plan humain. Contrairement à de nombreuses cultures végétales, la valeur du safran ne repose pas sur l'ensemble de la plante mais sur une partie florale extrêmement réduite : les stigmates rouges de *Crocus sativus* L. Cette spécificité explique à elle seule la faiblesse des rendements et la cherté du produit fini. La culture du safran demande en effet un travail manuel important à toutes les étapes, depuis la mise en place des cormes jusqu'à la récolte des fleurs, à l'émondage des stigmates et au séchage final [12].

Sur le plan cultural, le safran est généralement cultivé dans des régions au climat sec à semi-aride, avec des étés chauds et des hivers relativement froids. La plante est multipliée par cormes, qui sont mis en terre puis renouvelés au fil des cycles culturaux. La floraison intervient à l'automne, sur une période très courte, ce qui impose une mobilisation rapide de la main-d'œuvre au moment de la récolte. Les fleurs doivent être cueillies au bon stade d'ouverture, souvent très tôt le matin, afin de préserver la qualité des stigmates et de limiter leur altération par la chaleur, la lumière ou l'humidité [12]. Cette contrainte temporelle contribue fortement à la pénibilité et à la technicité de la culture.

La récolte constitue l'étape la plus emblématique et la plus coûteuse de la production safranière. Elle demeure presque entièrement manuelle. Après la cueillette des fleurs, les stigmates sont séparés un à un, à la main, lors d'une opération délicate appelée émondage. Cette phase exige précision, expérience et rapidité, car la qualité du produit dépend à la fois de l'intégrité des stigmates récoltés et de la limitation des contaminations par d'autres parties florales [13]. Il s'agit donc d'une production hautement consommatrice de travail, dans laquelle la mécanisation reste très limitée.



**Figure 3 : Émondage manuel des fleurs de *Crocus sativus* L. et extraction des stigmates rouges destinés à la production du safran. [14]**

La rareté du safran s'explique également par le très faible rendement en matière utile. Chaque fleur ne fournit que **trois stigmates**, et l'obtention d'un kilogramme de safran sec nécessite la récolte et le traitement d'un très grand nombre de fleurs. Les données de la littérature indiquent qu'il faut environ **200 000 à 400 000 stigmates**, soit plusieurs dizaines

de milliers de fleurs, pour produire 1 kg de safran, ce qui représente environ **350 à 450 heures de travail** selon les conditions de production [15]. Cette disproportion entre la masse végétale mobilisée et la quantité finale obtenue explique que le safran soit régulièrement qualifié de « produit rare » ou de « substance de haute valeur ».

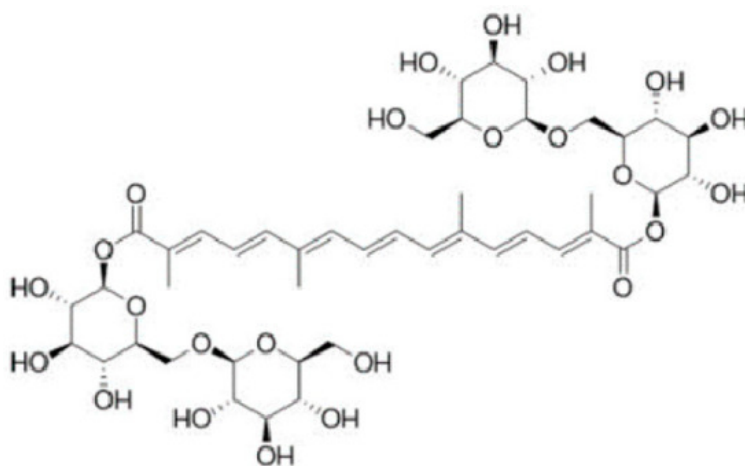
Après l'émondage, les stigmates doivent être séchés avec soin. Le séchage représente une étape déterminante, car il conditionne non seulement la conservation du produit, mais aussi sa qualité sensorielle et chimique. Les métabolites d'intérêt du safran, notamment les crocines, la picrocrocine et le safranal, sont sensibles aux conditions post-récolte. Des procédés de séchage inadaptés peuvent modifier la teneur en composés bioactifs et altérer la qualité commerciale du produit final [16]. Ainsi, la rareté du safran ne tient pas uniquement à la quantité de travail nécessaire à sa récolte, mais aussi à l'exigence technique des opérations post-récolte qui conditionnent sa valeur.

Enfin, la rareté du safran s'inscrit dans une logique à la fois biologique, agricole et économique. La plante est stérile et multipliée végétativement, la floraison est brève, la récolte est manuelle, le rendement est faible et la qualité dépend de nombreuses étapes délicates. L'ensemble de ces facteurs fait du safran l'une des épices les plus coûteuses au monde, mais aussi l'une des plus sensibles aux enjeux d'authenticité, de qualité et de valorisation. La notion de « produit rare » ne relève donc pas d'une simple représentation symbolique : elle correspond à une réalité agronomique et technologique objectivable, solidement décrite dans la littérature scientifique [13].

### 3) Composition chimique

#### a) Crocines

Les **crocines** constituent les principaux pigments du safran et comptent parmi ses composés chimiques les plus caractéristiques.



**Figure 4 : Structure chimique de la crocine majoritaire du safran [17]**

Il s'agit de **caroténoïdes apocaroténiques hydrosolubles**, ce qui les distingue de nombreux autres caroténoïdes habituellement lipophiles. Sur le plan structural, les crocines correspondent à des **esters glycosylés de la crocétine**, un diacide caroténoïde à vingt atomes de carbone. La fixation de résidus sucrés sur la molécule de crocétine confère à ces composés leur hydrosolubilité, propriété chimique importante pour l'extraction, l'analyse et l'expression de certaines activités biologiques du safran [3].

En pratique, le terme « crocine » est souvent employé de manière générique, mais il désigne en réalité **une famille de molécules** et non un composé unique [18]. Les crocines du safran existent sous différentes formes selon la nature et le nombre des oses fixés sur la crocétine, ainsi que selon leur configuration géométrique **cis** ou **trans**. La forme majoritaire dans les stigmates de safran est généralement le **trans-crocétine di-( $\beta$ -D-gentiobiosyl) ester**, souvent appelée « crocine 1 » dans la littérature [18]. D'autres crocines, mono- ou di-estérifiées, avec différents résidus glucidiques, ont également été identifiées dans le safran, ce qui contribue à la complexité de son profil chimique [19].

Les crocines sont responsables de la **couleur jaune-orangé à rouge intense** du safran, qui constitue l'une de ses propriétés sensorielles majeures [3]. Leur concentration et leur profil qualitatif influencent directement le pouvoir colorant de l'épice. Pour cette raison, les crocines jouent un rôle central dans l'évaluation de la qualité du safran, notamment dans les approches de standardisation chimique et dans les méthodes analytiques destinées à détecter d'éventuelles adultérations ou variations de composition [19]. La richesse du safran en crocines explique ainsi, en grande partie, sa valeur technologique et commerciale.

Au-delà de leur rôle dans la couleur, les crocines suscitent un intérêt pharmacologique important. Plusieurs travaux leur attribuent des propriétés **antioxydantes**, ainsi qu'un rôle potentiel dans certains effets biologiques étudiés pour le safran, notamment dans les domaines neuroprotecteur, anti-inflammatoire et neuropsychique. Il convient toutefois de rappeler que ces effets ne peuvent être attribués de façon exclusive aux seules crocines, le safran renfermant d'autres constituants majeurs, tels que la picrocrocine et le safranal, qui participent également à son activité globale [3].

Sur le plan analytique, la teneur en crocines peut être influencée par de nombreux paramètres, parmi lesquels l'origine géographique du safran, les conditions de culture, le stade de récolte, ainsi que les modalités de séchage et de conservation. Les procédés post-récolte sont particulièrement déterminants, car les crocines sont sensibles à certains facteurs environnementaux, notamment la lumière, la chaleur et l'oxydation. Une altération de ces composés peut ainsi modifier à la fois la qualité sensorielle et l'intérêt pharmacognosique du produit fini [19].

Ainsi, les crocines occupent une place centrale dans la composition chimique du safran. Elles en constituent les principaux pigments, participent directement à son identité analytique et représentent l'un des fondements majeurs de l'intérêt scientifique porté à cette substance. Leur étude est donc essentielle, aussi bien pour la compréhension de la qualité du safran que pour l'évaluation de ses potentialités biologiques et thérapeutiques [18].

**Tableau 3 : Principales caractéristiques des crocines.**

<b>Caractéristique</b>	<b>Description</b>
Nature chimique	Caroténoïdes apocaroténiques hydrosolubles [3]
Structure générale	Esters glycosylés de la crocétine [3]
Forme majoritaire	trans-crocétine di-( $\beta$ -D-gentiobiosyl) ester [18]
Rôle principal	Pouvoir colorant du safran [3]
Intérêt analytique	Évaluation de la qualité et de l'authenticité du safran [19]

### **b) Crocétine**

La crocétine est l'un des principaux apocaroténoïdes du safran. Sur le plan chimique, elle correspond à l'aglycone des crocines, c'est-à-dire à leur forme non glycosylée. Elle possède une structure de diacide polyinsaturé à vingt atomes de carbone, avec une chaîne conjuguée participant à ses propriétés physicochimiques et biologiques. Elle peut exister sous différentes formes géométriques, notamment trans et cis, la forme trans étant généralement considérée comme la plus représentative dans la littérature [20].

Par rapport aux crocines, la crocétine se distingue par l'absence de résidus glucidiques et par une polarité plus faible, ce qui influence son comportement biologique et son intérêt pharmacocinétique [21]. Cette différence lui confère une place particulière dans l'étude du safran, à l'interface entre composition chimique et devenir systémique après administration orale.

Sur le plan pharmacologique, la crocétine a été associée à plusieurs propriétés potentielles, parmi lesquelles des effets antioxydants, anti-inflammatoires et neuroprotecteurs [20]. Certaines revues lui attribuent également un intérêt expérimental dans d'autres contextes, notamment neurodégénératifs, cardiovasculaires ou métaboliques [22]. Il convient toutefois

de rappeler que ces données reposent encore majoritairement sur des études précliniques ou sur des revues de synthèse, et que leur portée clinique reste incomplètement établie [20].

Ainsi, la crocétine apparaît comme un composé important dans l'interprétation pharmacologique du safran. Sans constituer à elle seule l'explication de ses effets, elle représente un constituant clé pour comprendre le lien entre la composition chimique du safran et certaines de ses activités biologiques potentielles [20].

### **c) Picrocrocine**

La picrocrocine est l'un des principaux composés caractéristiques du safran et joue un rôle majeur dans ses propriétés organoleptiques. Sur le plan chimique, il s'agit d'un monoterpène glycosylé, généralement décrit comme le précurseur direct du safranal [23]. Elle est principalement présente dans les stigmates de *Crocus sativus* L. et participe de façon déterminante à l'identité chimique du safran, aux côtés des crocines, de la crocétine et du safranal [3].

La picrocrocine est surtout connue pour être responsable de la saveur amère du safran [3]. Alors que les crocines expliquent principalement le pouvoir colorant et que le safranal contribue à l'arôme caractéristique, la picrocrocine est le composé le plus directement associé à l'amertume de l'épice [24]. Cette propriété sensorielle en fait un marqueur important de la qualité du safran, notamment dans les approches analytiques visant à caractériser ses attributs organoleptiques et à distinguer les produits authentiques de qualité variable [24].

Sur le plan biochimique, la picrocrocine présente également un intérêt particulier en raison de son rôle de précurseur du safranal. Lors du séchage et des transformations post-récolte, elle peut être hydrolysée sous l'action d'enzymes telles que la  $\beta$ -glucosidase, puis subir une déshydratation conduisant à la formation du safranal, principal composé volatil du safran. Cette transformation est importante, car elle montre que la qualité finale du safran dépend non seulement de sa composition initiale, mais aussi des conditions de récolte, de séchage et de conservation, qui influencent directement l'équilibre entre ses principaux constituants [23].

La teneur en picrocrocine peut ainsi varier selon plusieurs paramètres, notamment l'origine géographique, les conditions culturelles, le stade de récolte et surtout les procédés post-récolte [23]. Cette variabilité explique l'intérêt porté à la picrocrocine dans les méthodes de contrôle qualité du safran. Plusieurs travaux soulignent en effet que son dosage, associé à celui des crocines et du safranal, permet d'apprécier la qualité chimique et sensorielle du

produit [24]. Dans cette perspective, la picrocrocine n'est pas seulement un constituant du goût : elle devient également un indicateur analytique utile dans l'évaluation de l'authenticité et de la standardisation du safran [25].

Sur le plan pharmacologique, la picrocrocine est globalement moins étudiée que les crocines, la crocétine ou le safranal. Son intérêt dans la littérature est donc surtout lié à sa place dans la chimie du safran et à son rôle dans la genèse de certaines propriétés sensorielles majeures. Néanmoins, sa présence contribue à la compréhension globale de la composition du safran et de l'interdépendance entre ses composés bioactifs et aromatiques [3]. Ainsi, la picrocrocine occupe une place essentielle dans la définition chimique du safran, en tant que molécule responsable de son amertume et intermédiaire clé dans la formation de son arôme caractéristique [23].

#### **d) Safranal**

Le safranal est l'un des constituants les plus caractéristiques du safran et correspond à son principal composé volatile aromatique [26]. Sur le plan chimique, il s'agit d'un monoterpène aldéhydique responsable de l'odeur typique du safran, souvent décrite comme chaude, miellée ou légèrement de foin [26]. Parmi les composés volatils identifiés dans le safran, le safranal est généralement considéré comme le plus abondant et le plus influent sur le plan sensoriel, ce qui explique la place centrale qu'il occupe dans l'évaluation de la qualité aromatique de l'épice [27].

Le safranal n'est pas présent en quantité élevée dans les stigmates fraîchement récoltés. Il se forme principalement au cours des étapes de séchage et de stockage, à partir de la dégradation de la picrocrocine [26]. Cette transformation post-récolte est particulièrement importante, car elle montre que l'arôme du safran n'est pas seulement déterminé par la composition initiale de la fleur, mais aussi par les conditions technologiques appliquées après la récolte. Ainsi, la température, la durée du séchage et les modalités de conservation influencent directement la teneur finale en safranal [28].

Du point de vue organoleptique, le safranal est considéré comme le principal marqueur de l'intensité aromatique du safran [23]. À ce titre, il joue un rôle majeur dans les approches analytiques destinées à apprécier la qualité commerciale du produit. Les travaux consacrés au contrôle qualité indiquent que l'évaluation du safran repose en grande partie sur trois composés-clés : les crocines pour la couleur, la picrocrocine pour l'amertume et le safranal pour l'arôme [23]. Le safranal constitue donc un paramètre essentiel de la standardisation chimique du safran et de la détection d'éventuelles altérations ou falsifications [25].

Au-delà de son importance sensorielle, le safranal suscite également un intérêt pharmacologique croissant. Plusieurs revues lui attribuent des effets potentiels antioxydants, anti-inflammatoires, neuroprotecteurs et anxiolytiques, principalement sur la base d'études expérimentales [29]. Il a notamment été étudié dans des modèles précliniques portant sur les troubles neurologiques, le stress oxydatif, certaines atteintes inflammatoires ou encore les troubles de l'humeur [29]. Néanmoins, comme pour d'autres constituants du safran, il convient de souligner que la majorité de ces données repose encore sur des travaux précliniques, et que leur extrapolation à l'être humain doit rester prudente [3].

La teneur en safranal peut par ailleurs évoluer au cours du temps, notamment pendant le stockage. Certains travaux montrent que les profils volatils du safran se modifient selon les conditions de conservation, ce qui peut affecter son intensité aromatique et, plus largement, ses caractéristiques de qualité [28]. Ainsi, le safranal ne constitue pas seulement un composé clé de l'odeur du safran ; il représente aussi un indicateur sensible des procédés post-récolte et de la stabilité du produit [25].

En définitive, le safranal occupe une place centrale dans la composition chimique du safran. Il en est le principal composé volatil, joue un rôle déterminant dans l'identité aromatique de l'épice et participe à la fois à son évaluation sensorielle, à son contrôle qualité et à l'intérêt pharmacologique suscité par cette substance [26]. Son étude permet ainsi de relier les dimensions chimiques, technologiques et biologiques du safran dans une perspective à la fois analytique et pharmacognosique [29].

#### 4) Qualité, adultération et standardisation des extraits

La question de la qualité occupe une place centrale dans l'étude du safran, car il s'agit d'une matière première végétale à forte valeur économique, particulièrement exposée aux variations de composition et aux risques de fraude. La qualité du safran repose classiquement sur trois dimensions sensorielles et chimiques majeures : son pouvoir colorant, lié principalement aux crocines, son amertume, attribuée à la picrocrocine, et son arôme, dominé par le safranal [30]. Ces paramètres conditionnent non seulement la valeur commerciale du produit, mais aussi sa reproductibilité dans les usages alimentaires, pharmacognosiques et, plus récemment, dans les extraits à visée nutraceutique ou thérapeutique [31].

À l'échelle internationale, l'évaluation de la qualité du safran repose encore largement sur la norme ISO 3632, qui constitue le principal référentiel de classement commercial du produit [30]. Cette norme distingue plusieurs catégories de qualité à partir de mesures spectrophotométriques réalisées à trois longueurs d'onde, censées refléter respectivement la

teneur relative en crocines, en picrocrocine et en safranal, et fixe également des seuils concernant l'humidité et les matières volatiles [30]. Ce cadre normatif a l'avantage d'offrir une base harmonisée pour la commercialisation du safran, mais il présente aussi certaines limites. Plusieurs travaux soulignent en effet que l'approche spectrophotométrique, bien qu'utile pour le classement général, ne permet pas toujours une caractérisation suffisamment fine de la composition réelle des échantillons, en particulier pour les extraits transformés ou les produits adultérés [30].

L'adultération du safran constitue un problème ancien et toujours actuel. En raison de son prix élevé, cette épice fait l'objet de nombreuses fraudes portant soit sur l'ajout de matières destinées à augmenter artificiellement le poids, soit sur l'incorporation de substances ou de parties végétales imitant son apparence ou ses propriétés colorantes [30]. Les revues récentes décrivent plusieurs types d'adultérants : fragments d'autres parties de la fleur, tissus d'autres espèces végétales, colorants synthétiques ou naturels, sirops, glycérine, miel, voire produits chimiques destinés à améliorer artificiellement l'aspect du safran [32]. Ces pratiques ne se limitent pas à une tromperie économique ; elles peuvent également altérer la qualité sanitaire et la valeur biologique du produit final [32].

Le risque d'adultération est particulièrement important lorsque le safran est commercialisé sous forme de poudre ou d'extraits, car la transformation du produit rend la vérification visuelle beaucoup plus difficile [31]. Dans ces situations, les seules caractéristiques sensorielles ne suffisent plus à garantir l'authenticité. C'est pourquoi les approches analytiques modernes ont pris une place croissante dans le contrôle de la qualité du safran. Les techniques chromatographiques, spectroscopiques, métabolomiques et les outils de chimométrie sont désormais largement étudiés pour différencier les produits authentiques des échantillons frauduleux ou de qualité insuffisante [31] [32].

La standardisation des extraits répond à une problématique distincte mais étroitement liée. Alors que le contrôle du safran brut vise surtout à vérifier son authenticité et sa catégorie commerciale, la standardisation des extraits a pour objectif d'obtenir des produits reproductibles sur le plan chimique et, par conséquent, plus cohérents dans leurs effets biologiques potentiels [19]. Plusieurs auteurs soulignent que la standardisation fondée uniquement sur le safranal est insuffisante, car ce marqueur peut être influencé par les conditions de séchage, de stockage ou d'analyse, sans refléter à lui seul l'ensemble du profil du safran [19]. Des approches plus récentes proposent donc d'intégrer le profil des crocines, le rapport trans/cis, ainsi que des ratios incluant la picrocrocine, afin d'obtenir une caractérisation plus robuste et plus fidèle des extraits commercialisés [19].

Cette évolution méthodologique est particulièrement importante dans le contexte des produits de santé et des compléments alimentaires. En effet, un extrait de safran destiné à

être étudié dans un essai clinique ou commercialisé pour un usage fonctionnel ne peut être considéré comme pertinent que si sa composition est suffisamment stable, identifiée et traçable. À défaut, la comparaison entre études devient difficile, les résultats sont moins transposables, et l'évaluation de l'efficacité ou de la sécurité perd en fiabilité [19]. La qualité du safran ne doit donc pas être envisagée comme une simple propriété commerciale, mais comme une condition indispensable à toute valorisation scientifique sérieuse.

Ainsi, la qualité, l'adultération et la standardisation constituent trois dimensions indissociables de l'étude contemporaine du safran. La qualité détermine la valeur sensorielle et chimique du produit, l'adultération menace son authenticité et sa sécurité, tandis que la standardisation conditionne la reproductibilité des extraits et la solidité des travaux scientifiques qui les utilisent [31]. Dans le cadre d'une réflexion pharmaceutique, ces enjeux sont fondamentaux, car ils rappellent qu'aucune substance naturelle ne peut être sérieusement évaluée sans une maîtrise rigoureuse de son identité, de sa composition et de ses variations.

**Tableau 4 : Enjeux principaux liés à la qualité du safran.**

<b>Dimension</b>	<b>Enjeu principal</b>	<b>Exemple</b>
Qualité	Évaluer la valeur sensorielle et chimique du safran	Crocines, picrocrocine et safranal comme marqueurs majeurs [30]
Adultération	Détecter les fraudes et les falsifications	Ajout de colorants, de tissus végétaux ou de substances alourdissantes [32]
Standardisation	Assurer la reproductibilité des extraits	Profil des crocines et ratios analytiques pour les extraits commerciaux [19]

### **III. Bases pharmacologiques**

#### **1) Pharmacocinétique**

##### **a) Absorption**

L'absorption des constituants du safran constitue un point central de sa pharmacocinétique, car elle conditionne directement l'exposition systémique à ses principaux composés d'intérêt. Les données disponibles montrent que cette absorption diffère nettement selon la nature chimique des molécules, en particulier entre les crocines, composés glycosylés hydrosolubles, et la crocétine, leur aglycone, plus facilement absorbée au niveau intestinal [20].

Les travaux expérimentaux et les revues pharmacocinétiques indiquent que les crocines intactes sont peu absorbées après administration orale [33]. En raison de leur structure fortement glycosylée et de leur polarité élevée, elles franchissent difficilement la barrière intestinale sous leur forme native. Après ingestion, elles subissent une transformation digestive conduisant à la formation de crocétine, laquelle correspond à la forme la plus aisément absorbée dans la circulation systémique [33].

Des données humaines ont montré l'apparition plasmatique de crocétine après administration orale d'un extrait commercial de safran, alors que les crocines sont beaucoup moins détectées dans le sang sous leur forme initiale [34]. Cette observation confirme que l'absorption digestive des caroténoïdes du safran repose largement sur cette conversion préalable ou concomitante [34].

Les travaux de bioaccessibilité montrent également que le procédé galénique et la matrice d'administration peuvent influencer la fraction absorbable des composés du safran [34]. Dans le cas des extraits standardisés, les paramètres de formulation peuvent conditionner la libération des molécules dans le milieu digestif et donc leur disponibilité pour l'absorption.

Ainsi, l'absorption du safran ne doit pas être envisagée comme celle d'un ensemble homogène de molécules. Elle dépend en grande partie de la transformation digestive des crocines et de l'absorption ultérieure de la crocétine, ce qui constitue un élément essentiel pour interpréter les effets biologiques attribués au safran [33].

##### **b) Métabolisme**

Le métabolisme des principaux constituants du safran est marqué avant tout par la transformation des crocines en crocétine, étape déterminante dans leur devenir biologique après administration orale [35].

Les données disponibles indiquent que l'hydrolyse des crocines en crocétine est assurée en grande partie par le microbiote intestinal, davantage que par les enzymes microsomaux intestinales ou hépatiques. Une étude récente a ainsi montré, chez l'animal, que le crocin administré par voie orale était principalement métabolisé en crocétine par la flore intestinale, tandis que la transformation observée dans les microsomes restait limitée [35]. Le microbiote semble donc jouer un rôle déterminant dans le devenir métabolique initial des crocines.

Une fois formée, la crocétine peut à son tour subir des transformations complémentaires. Les travaux pharmacocinétiques et analytiques suggèrent notamment l'apparition de métabolites glucuroconjugués, en particulier des formes monoglucuronidées détectées dans le plasma après administration orale de crocines [36]. Cette phase de conjugaison participe vraisemblablement au transport, à la distribution et à l'élimination du composé [36].

Les études de pharmacocinétique humaine confirment ce schéma général, en montrant que la crocétine apparaît dans le plasma comme le principal composé circulant après administration orale d'un extrait standardisé de safran [34].

Le métabolisme des autres constituants du safran demeure, en revanche, moins bien documenté. Le safranal a surtout été étudié pour ses effets pharmacologiques et toxicologiques, mais son devenir métabolique détaillé chez l'être humain reste moins clairement établi dans la littérature accessible [29]. Quant à la picrocrocine, son intérêt concerne surtout sa transformation en safranal lors du séchage, davantage que son métabolisme systémique après ingestion [29].

Ainsi, le métabolisme du safran est principalement caractérisé par le rôle du microbiote intestinal dans l'hydrolyse des crocines, puis par la glucuronidation de la crocétine après absorption [35].

### **c) Biodisponibilité**

La biodisponibilité des constituants du safran constitue un enjeu majeur pour l'interprétation de ses effets biologiques, car la composition initiale de la plante ne reflète pas directement les formes effectivement exposées à l'organisme après administration orale.

Les données pharmacocinétiques disponibles convergent vers l'idée que les crocines, bien qu'abondantes dans le safran, présentent une biodisponibilité limitée sous leur forme intacte, tandis que la crocétine apparaît comme la forme systémique la plus pertinente après ingestion [20]. Les études pharmacocinétiques humaines montrent en effet la présence

plasmatique de crocétine après administration orale d'un extrait commercial standardisé de safran, avec un pic de concentration observé entre 60 et 90 minutes [34].

Dans cette même étude, les auteurs ont rapporté une bioaccessibilité digestive in vitro d'environ 40 % pour les isomères de crocines, ce qui suggère qu'une fraction notable peut devenir disponible pour la transformation et l'absorption, sans pour autant signifier que les crocines intactes soient elles-mêmes fortement biodisponibles [34].

La crocétine peut par ailleurs circuler sous forme libre ou conjuguée, notamment après glucuronidation, ce qui renforce son importance dans l'exposition systémique aux caroténoïdes du safran [21].

La biodisponibilité des autres constituants majeurs du safran est plus difficile à apprécier avec le même niveau de précision. Le safranal, composé volatil lipophile, semble présenter un comportement distinct, mais les données pharmacocinétiques humaines détaillées restent plus limitées [21]. Quant à la picrocrocine, son intérêt concerne surtout son rôle de précurseur du safranal plutôt qu'une biodisponibilité systémique bien caractérisée chez l'Homme [21].

Ainsi, la biodisponibilité du safran doit être envisagée de manière différenciée : les crocines contribuent à l'exposition systémique surtout de manière indirecte, tandis que la crocétine et ses dérivés circulants apparaissent comme les formes les plus pertinentes pour comprendre le devenir biologique du safran après administration orale [20]. Cette distinction est importante pour la lecture globale des données pharmacologiques, car elle montre que l'activité potentielle du safran ne peut être déduite de sa seule composition initiale. Elle conduit au contraire à considérer que l'évaluation de ses effets doit tenir compte des formes réellement exposées à l'organisme, ce qui renforce l'intérêt d'une analyse rigoureuse des extraits étudiés et de leurs caractéristiques pharmacocinétiques [20].

## 2) Pharmacodynamie

### a) Modulation des neurotransmetteurs

Parmi les hypothèses pharmacodynamiques avancées pour expliquer l'intérêt du safran dans les troubles de l'humeur, la modulation des neurotransmetteurs occupe une place centrale. Les données disponibles suggèrent que le safran et certains de ses constituants, notamment les crocines et le safranal, pourraient influencer plusieurs systèmes monoaminergiques impliqués dans la régulation de l'humeur, en particulier les voies sérotoninergique, dopaminergique et noradrénergique [33]. Cette hypothèse est cohérente avec le rôle majeur de ces neurotransmetteurs dans la physiopathologie de la dépression et de l'anxiété [37].

La voie la plus souvent évoquée est la voie sérotoninergique. Plusieurs revues rapportent que le safran pourrait exercer un effet proche, au moins partiellement, de celui d'un inhibiteur de la recapture de la sérotonine, en augmentant la disponibilité synaptique de ce neurotransmetteur [33]. Ce mécanisme reste encore imparfaitement élucidé, mais il est régulièrement proposé pour expliquer les effets antidépresseurs observés dans certains essais cliniques et dans plusieurs modèles animaux [5]. Ainsi, l'un des modèles interprétatifs dominants rapproche l'action du safran de celle des antidépresseurs sérotoninergiques, tout en soulignant que les données demeurent davantage suggestives que définitivement démonstratives [5].

Les systèmes dopaminergique et noradrénergique semblent également concernés. Des études précliniques reprises dans plusieurs synthèses indiquent que l'administration de safran ou de certains de ses constituants pourrait influencer les concentrations cérébrales de dopamine et moduler plus largement les monoamines centrales [33]. D'autres travaux évoquent également une influence possible sur la noradrénaline, renforçant l'idée d'une action plurimodale sur les réseaux neurochimiques impliqués dans la motivation, la récompense, l'énergie psychique et la régulation émotionnelle [37]. Cette action potentielle sur plusieurs systèmes de neurotransmission constitue un argument fréquemment avancé pour expliquer le profil d'activité du safran dans les troubles de l'humeur [8].

À l'échelle des constituants, les données disponibles suggèrent des profils d'action non totalement superposables. Le safranal, composé plus lipophile, est souvent rapproché d'un effet prédominant sur la transmission sérotoninergique, tandis que les crocines pourraient avoir une influence plus marquée sur certains aspects de la transmission dopaminergique [5]. Cette distinction doit néanmoins être interprétée avec prudence, car elle repose surtout sur des travaux expérimentaux et sur des interprétations mécanistiques indirectes [33]. Elle a toutefois contribué à l'idée que les effets du safran ne dépendraient pas d'une cible unique, mais d'une action combinée de plusieurs composés sur différents systèmes de neurotransmission [8].

Il convient également de souligner que cette modulation des neurotransmetteurs ne semble pas isolée. Plusieurs auteurs insistent sur le fait qu'elle s'inscrit dans un ensemble plus large de mécanismes potentiels, incluant des effets antioxydants, anti-inflammatoires, neuroprotecteurs et possiblement des interactions avec la plasticité neuronale [8]. Autrement dit, l'effet du safran sur les neurotransmetteurs pourrait participer à son activité psychotrope supposée, sans en constituer l'unique explication [8].

En définitive, la modulation des neurotransmetteurs représente l'un des fondements pharmacodynamiques les plus étudiés pour expliquer les effets neuropsychiques potentiels du safran. Les données actuelles soutiennent surtout une implication des systèmes

sérotoninergique, dopaminergique et noradrénergique, avec un niveau de preuve encore principalement préclinique sur le plan mécanistique [33]. Cette hypothèse apparaît donc plausible et cohérente avec les effets cliniques rapportés, mais elle nécessite encore des travaux complémentaires pour être confirmée et précisément caractérisée chez l'être humain [5].

#### **b) Effets antioxydants**

Les effets antioxydants du safran figurent parmi les mécanismes pharmacodynamiques les plus souvent invoqués pour expliquer ses propriétés biologiques. Plusieurs revues récentes indiquent que le safran et ses principaux constituants, en particulier les crocines, la crocétine et le safranal, sont capables de limiter le stress oxydatif en réduisant la formation d'espèces réactives de l'oxygène et en renforçant certains systèmes de défense antioxydante de l'organisme [8]. Cette hypothèse est particulièrement importante dans le domaine des troubles de l'humeur, car le stress oxydatif est aujourd'hui considéré comme l'un des mécanismes pouvant contribuer à la physiopathologie de la dépression et d'autres troubles neuropsychiatriques [8].

Sur le plan expérimental, les composés du safran ont montré une capacité à piéger les radicaux libres et à réduire les marqueurs d'oxydation cellulaire [38]. Les travaux disponibles suggèrent également qu'ils peuvent augmenter l'activité de certaines enzymes antioxydantes endogènes, comme la superoxyde dismutase, la catalase et la glutathion peroxydase, tout en diminuant des marqueurs de peroxydation lipidique tels que le malondialdéhyde [8]. Ces effets ont été rapportés dans différents modèles expérimentaux, ce qui a contribué à faire du safran une substance d'intérêt dans les situations pathologiques associées à une surcharge oxydative [38].

Les crocines sont souvent présentées comme les principaux contributeurs à cette activité antioxydante, en raison de leur structure polyénique conjuguée, favorable à l'interaction avec les radicaux libres [38]. La crocétine semble également jouer un rôle important, notamment en raison de sa meilleure biodisponibilité systémique après administration orale [20]. Quant au safranal, plusieurs revues lui attribuent aussi des propriétés antioxydantes significatives, qui participeraient à ses effets neuroprotecteurs et anti-inflammatoires observés dans des modèles précliniques [29]. L'activité antioxydante du safran doit donc être envisagée comme le résultat d'une action conjointe de plusieurs constituants, plutôt que comme l'effet d'une seule molécule isolée [8].

Au-delà des données précliniques, des synthèses quantitatives ont également suggéré un effet favorable du safran et de certains de ses constituants sur des biomarqueurs oxydatifs

circulants. Une méta-analyse récente a rapporté que le safran, la crocine et le safranal pouvaient diminuer les niveaux sériques de certains marqueurs d'oxydation et augmenter les marqueurs antioxydants, ce qui va dans le sens d'une activité antioxydante mesurable au-delà des seuls modèles expérimentaux [39]. Néanmoins, l'hétérogénéité des études et des populations étudiées impose de rester prudent quant à l'ampleur exacte de cet effet et à sa portée clinique réelle [39].

Ainsi, les effets antioxydants du safran constituent un axe pharmacodynamique majeur, souvent associé à ses effets neuroprotecteurs et potentiellement à son intérêt dans les troubles de l'humeur [8]. Les données actuelles soutiennent l'idée que le safran agit, au moins en partie, en réduisant le stress oxydatif et en renforçant les systèmes de défense antioxydante, mais la traduction clinique précise de ces mécanismes nécessite encore des études complémentaires, notamment chez l'être humain [39].

### **c) Effets anti-inflammatoires**

Les effets anti-inflammatoires du safran constituent un autre axe pharmacodynamique majeur susceptible d'expliquer une partie de ses effets biologiques, notamment dans les troubles neuropsychiatriques. Plusieurs revues récentes indiquent que le safran et ses principaux constituants, en particulier les crocines, la crocétine et le safranal, peuvent atténuer la réponse inflammatoire en modulant la production de cytokines pro-inflammatoires et l'expression de certaines enzymes impliquées dans l'inflammation [8]. Cette hypothèse est particulièrement intéressante dans le contexte des troubles de l'humeur, car l'inflammation de bas grade est aujourd'hui considérée comme l'un des mécanismes pouvant participer à la physiopathologie de la dépression chez certains patients [8].

Sur le plan mécanistique, plusieurs travaux suggèrent que le safran peut diminuer l'expression de médiateurs inflammatoires tels que le TNF- $\alpha$ , l'IL-1 $\beta$  et l'IL-6, tout en inhibant certaines voies de signalisation intracellulaire associées à l'amplification de l'inflammation, notamment la voie NF- $\kappa$ B [40]. D'autres synthèses rapportent également une diminution de l'expression de COX-2 et de iNOS, deux enzymes fréquemment impliquées dans les processus inflammatoires et oxydatifs [41]. L'effet anti-inflammatoire du safran semble donc reposer sur une action plurimodale, touchant à la fois les cytokines, les enzymes pro-inflammatoires et certaines voies de signalisation transcriptionnelle [40].

Parmi les constituants du safran, la crocine est particulièrement étudiée pour ses effets immunomodulateurs et anti-inflammatoires. Une revue dédiée souligne qu'elle peut moduler l'activation de NF- $\kappa$ B, réduire la libération de cytokines pro-inflammatoires et atténuer les phénomènes inflammatoires dans divers modèles expérimentaux [42]. Le safranal a lui aussi

été associé à des effets anti-inflammatoires dans plusieurs modèles précliniques, en complément de ses propriétés antioxydantes et neuroprotectrices [29]. Ces données renforcent l'idée que l'activité anti-inflammatoire du safran résulte d'une contribution conjointe de plusieurs constituants, plutôt que de l'action isolée d'une seule molécule [8].

Au-delà des modèles cellulaires et animaux, certaines données cliniques commencent également à suggérer un impact possible du safran sur certains marqueurs inflammatoires circulants, même si les résultats restent encore hétérogènes selon les populations et les indications étudiées [8]. À ce stade, la littérature soutient donc surtout une plausibilité biologique solide, davantage qu'une preuve clinique définitive d'un effet anti-inflammatoire systématique chez l'être humain [8]. Dans une perspective pharmacodynamique, ces effets demeurent néanmoins importants, car ils permettent de mieux comprendre comment le safran pourrait agir dans des contextes où inflammation, stress oxydatif et dysrégulation neurochimique sont étroitement intriqués [41].

Ainsi, les effets anti-inflammatoires du safran apparaissent comme un mécanisme complémentaire des effets antioxydants et de la modulation des neurotransmetteurs. L'ensemble de ces données soutient l'idée que le safran pourrait intervenir sur plusieurs dimensions biologiques impliquées dans les troubles de l'humeur, même si la traduction clinique précise de ces mécanismes doit encore être mieux établie [8].

#### **d) Effets neuroprotecteurs**

Les effets neuroprotecteurs du safran constituent l'un des aspects les plus étudiés de sa pharmacodynamie. Plusieurs revues récentes indiquent que le safran et ses principaux constituants, notamment les crocines, la crocétine et le safranal, pourraient exercer une action protectrice sur le tissu nerveux en agissant sur plusieurs mécanismes complémentaires, parmi lesquels le stress oxydatif, l'inflammation, l'apoptose neuronale et certains processus impliqués dans les maladies neurodégénératives [8]. Cette dimension neuroprotectrice est particulièrement pertinente dans les troubles de l'humeur, car les altérations neurobiologiques observées dans la dépression et l'anxiété ne se limitent pas aux seuls neurotransmetteurs, mais impliquent également des phénomènes de dysfonction cellulaire, de neuroinflammation et de vulnérabilité neuronale [8].

Sur le plan expérimental, les données disponibles suggèrent que les constituants du safran peuvent protéger les neurones contre différents types d'agressions. Les crocines et la crocétine ont notamment montré, dans des modèles précliniques, une capacité à réduire l'agrégation de  $\beta$ -amyloïde, la phosphorylation de Tau et certaines pertes synaptiques, ce qui a conduit à s'intéresser à leur potentiel dans les maladies neurodégénératives comme la

maladie d'Alzheimer [43]. D'autres travaux rapportent également une réduction de l'apoptose neuronale et une amélioration de la survie cellulaire dans différents modèles de lésions neurologiques [44].

Les mécanismes avancés pour expliquer ces effets neuroprotecteurs sont multiples. Plusieurs synthèses insistent sur le rôle des propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires du safran, qui contribueraient à limiter les dommages cellulaires induits par les espèces réactives de l'oxygène et les médiateurs inflammatoires [8]. D'autres auteurs évoquent aussi une amélioration de la fonction mitochondriale, une modulation de certaines voies de signalisation intracellulaire et une influence potentielle sur la plasticité neuronale et la neurogenèse [45]. Ainsi, la neuroprotection induite par le safran ne semble pas reposer sur une cible unique, mais sur une action plurimodale touchant plusieurs dimensions de la physiologie neuronale [45].

Le safranal fait lui aussi l'objet d'un intérêt particulier dans ce domaine. Une revue récente souligne qu'il possède des effets neuroprotecteurs potentiels dans divers modèles neurologiques, avec des actions anti-inflammatoires, antioxydantes et anti-apoptotiques qui pourraient contribuer à préserver la fonction nerveuse [29]. Les crocines, quant à elles, sont souvent associées à des effets favorables sur l'apprentissage, la mémoire et la protection contre certaines atteintes neurotoxiques, ce qui renforce l'idée d'une complémentarité d'action entre les différents constituants majeurs du safran [8].

Il convient toutefois de rappeler que l'essentiel des données mécanistiques sur la neuroprotection du safran provient encore de modèles précliniques. Les résultats sont globalement cohérents et soutiennent une plausibilité biologique solide, mais leur traduction clinique reste encore incomplètement établie [43]. À ce stade, les effets neuroprotecteurs du safran doivent donc être envisagés comme un axe pharmacodynamique prometteur, susceptible d'éclairer ses effets observés dans les troubles de l'humeur, sans pour autant être considérés comme définitivement démontrés chez l'être humain [8].

Ainsi, les effets neuroprotecteurs du safran apparaissent comme le prolongement logique de ses actions antioxydantes, anti-inflammatoires et neurochimiques. Ils contribuent à faire du safran une substance d'intérêt particulier dans les recherches portant sur les pathologies cérébrales et les troubles neuropsychiques, tout en soulignant la nécessité de disposer de données cliniques plus robustes pour confirmer la portée réelle de ces mécanismes [45].

### 3. Données précliniques

#### a) Études in vitro

Les études *in vitro* occupent une place importante dans l'évaluation préclinique du safran, car elles permettent d'explorer ses mécanismes d'action potentiels dans des conditions expérimentales contrôlées, avant toute extrapolation à l'animal ou à l'être humain. Dans le cas du safran, ces travaux ont principalement porté sur ses constituants majeurs, les crocines, la crocétine et le safranal, afin d'analyser leurs effets sur des lignées cellulaires neuronales, des cellules rétinienne, des cellules immunitaires ou encore des modèles cellulaires exposés à un stress oxydatif, inflammatoire ou toxique [33].

Dans le domaine neurologique, plusieurs études *in vitro* ont mis en évidence une activité neuroprotectrice des constituants du safran. Des synthèses récentes rapportent que les crocines et la crocétine peuvent protéger des cellules neuronales contre différents types d'agression, notamment le stress oxydatif, la toxicité induite par le glutamate ou l'exposition à des peptides impliqués dans les maladies neurodégénératives, comme le  $\beta$ -amyloïde [43]. D'autres travaux *in vitro* ont également montré un effet sur des mécanismes tels que l'agrégation de  $\alpha$ -synucléine, la phosphorylation de Tau ou certaines altérations synaptiques, ce qui a renforcé l'intérêt du safran dans le champ de la neuroprotection expérimentale [44].

Les études *in vitro* ont aussi contribué à documenter les effets antioxydants du safran. Dans différents modèles cellulaires, ses constituants ont montré une capacité à réduire la production d'espèces réactives de l'oxygène, à limiter la peroxydation lipidique et à préserver l'intégrité cellulaire en contexte de stress oxydatif [33]. Ces effets sont fréquemment rapportés pour les crocines et la crocétine, mais également pour le safranal, ce qui suggère que l'activité antioxydante du safran repose sur l'action complémentaire de plusieurs composés bioactifs [8].

Par ailleurs, des travaux *in vitro* soutiennent l'hypothèse d'une activité anti-inflammatoire. Dans des modèles cellulaires immunitaires ou neuronaux, les constituants du safran ont été associés à une diminution de l'expression de médiateurs pro-inflammatoires tels que TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, ainsi qu'à une modulation de voies de signalisation comme NF- $\kappa$ B [40]. Ces résultats sont particulièrement intéressants dans le contexte des troubles de l'humeur, où l'inflammation de bas grade est aujourd'hui considérée comme un mécanisme biologiquement plausible chez une partie des patients [40].

Enfin, certaines études *in vitro* ont aussi exploré des mécanismes plus spécifiques, notamment des interactions avec la transmission cholinergique, la fonction mitochondriale, la survie cellulaire et l'apoptose [44]. Ces travaux ne permettent pas à eux seuls de conclure à une efficacité thérapeutique, mais ils apportent des arguments importants en faveur d'une

plausibilité biologique du safran et de ses constituants. En revanche, leur interprétation doit rester prudente : les modèles *in vitro* simplifient fortement la complexité du vivant, n'intègrent pas la pharmacocinétique réelle, ni les phénomènes d'absorption, de métabolisme et de distribution qui conditionnent l'exposition effective des tissus chez l'homme [33].

Ainsi, les études *in vitro* montrent que le safran et ses principaux constituants possèdent des propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires et neuroprotectrices compatibles avec un intérêt pharmacologique potentiel dans les troubles de l'humeur et les pathologies neuropsychiatriques [43]. Elles constituent donc un socle préclinique utile, mais insuffisant à lui seul, et doivent être complétées par les données issues des modèles animaux et des essais cliniques pour apprécier la portée réelle de ces effets [33].

### **b) Modèles animaux**

Les modèles animaux occupent une place essentielle dans l'évaluation préclinique du safran, car ils permettent d'étudier ses effets dans un organisme vivant intégrant à la fois l'absorption, le métabolisme, la distribution tissulaire et les réponses comportementales. Dans le domaine neuropsychiatrique, ces modèles ont surtout été utilisés pour explorer les effets du safran et de ses constituants sur des comportements apparentés à la dépression, à l'anxiété, aux troubles cognitifs et à certaines atteintes neurodégénératives [33].

Dans les modèles animaux de type dépressif, le safran, les crocines et le safranal ont montré des effets jugés compatibles avec une activité antidépresseur-like. Plusieurs revues rapportent une diminution de l'immobilité dans les tests de nage forcée ou de suspension par la queue, ainsi qu'une amélioration de certains comportements liés à la motivation et à la réactivité émotionnelle [33]. Ces effets ont été interprétés à la lumière de plusieurs mécanismes possibles, incluant la modulation des neurotransmetteurs, la réduction du stress oxydatif et l'atténuation de l'inflammation neurobiologique [8].

Les modèles animaux d'anxiété ont également fourni des résultats encourageants. Des travaux expérimentaux ont montré que le safran ou ses principaux constituants pouvaient modifier favorablement certains paramètres comportementaux dans des tests tels que le labyrinthe en croix surélevé, le test du champ ouvert ou d'autres paradigmes explorant l'évitement et l'exploration [46]. Ces observations ont conduit plusieurs auteurs à considérer que le safran pourrait exercer, dans certaines conditions expérimentales, des effets anxiolytique-like, même si l'ampleur de ces effets varie selon les doses, les extraits utilisés et les protocoles expérimentaux [46].

Au-delà des troubles de l'humeur au sens strict, les modèles animaux ont aussi été utilisés pour étudier les effets du safran sur la mémoire, l'apprentissage et la neuroprotection. Des synthèses récentes indiquent que les crocines et le safranal ont montré des effets favorables dans des modèles d'atteintes cognitives, de traumatisme cérébral léger, de neurotoxicité, d'ischémie cérébrale ou encore de maladies neurodégénératives expérimentales [8]. Dans ces contextes, les bénéfices observés ont été mis en relation avec des effets antioxydants, anti-inflammatoires, anti-apoptotiques et avec une amélioration de certaines fonctions mitochondriales [43].

Les données issues des modèles animaux sont donc globalement cohérentes avec les hypothèses pharmacodynamiques avancées pour le safran. Elles suggèrent que cette substance pourrait agir sur plusieurs dimensions biologiques impliquées dans les troubles neuropsychiatriques : neurotransmission, inflammation, stress oxydatif, plasticité neuronale et survie cellulaire [8]. Toutefois, il est important de rappeler que ces résultats demeurent précliniques et ne peuvent être transposés directement à l'être humain. Les modèles animaux reproduisent seulement certains aspects des troubles de l'humeur et ne rendent pas compte de toute leur complexité clinique [33].

En définitive, les modèles animaux apportent un niveau de preuve intermédiaire entre les études *in vitro* et les essais cliniques. Ils renforcent la plausibilité biologique des effets du safran observés dans la littérature, tout en soulignant la nécessité de confirmer ces résultats dans des études humaines méthodologiquement robustes [43].

### **c) Intérêt et limites des résultats précliniques**

Les données précliniques disponibles sur le safran présentent un intérêt scientifique réel, dans la mesure où elles fournissent une première démonstration de la plausibilité biologique de ses effets potentiels. Les études *in vitro* et les modèles animaux ont en effet permis de mettre en évidence plusieurs mécanismes compatibles avec un intérêt dans les troubles de l'humeur, notamment une modulation des neurotransmetteurs, des effets antioxydants, anti-inflammatoires et neuroprotecteurs [33]. Ces résultats sont d'autant plus intéressants qu'ils convergent globalement vers une action plurimodale du safran et de ses constituants majeurs, en particulier les crocines, la crocétine et le safranal [8].

L'un des principaux apports des études précliniques réside dans leur capacité à éclairer les mécanismes d'action susceptibles de sous-tendre les effets observés en clinique. Elles permettent notamment de montrer que le safran n'agit probablement pas sur une cible unique, mais sur plusieurs voies biologiques impliquées dans la régulation de l'humeur et dans la vulnérabilité neuronale [33]. Cette vision intégrative est particulièrement importante,

car les troubles de l'humeur sont des pathologies complexes, dans lesquelles interagissent des facteurs neurochimiques, inflammatoires, oxydatifs et neurotrophiques. De ce point de vue, les résultats précliniques renforcent la cohérence pharmacologique de l'intérêt porté au safran [44].

Les modèles animaux présentent également un intérêt méthodologique spécifique, puisqu'ils permettent d'étudier le safran dans un organisme vivant, en prenant en compte des paramètres absents des modèles *in vitro*, tels que l'absorption, le métabolisme, la distribution tissulaire et les réponses comportementales globales [33]. Dans plusieurs paradigmes expérimentaux de dépression, d'anxiété ou d'atteinte cognitive, le safran et certains de ses constituants ont montré des effets favorables, ce qui a contribué à soutenir leur potentiel thérapeutique [8]. Ces résultats constituent donc un niveau de preuve intermédiaire utile entre les observations cellulaires et les essais cliniques.

Cependant, malgré cet intérêt, les limites des résultats précliniques doivent être clairement soulignées. En premier lieu, les modèles *in vitro* reposent sur des conditions expérimentales très simplifiées, qui ne reflètent qu'imparfaitement la complexité du vivant [33]. Ils permettent d'isoler certains mécanismes, mais ne prennent pas en compte les phénomènes pharmacocinétiques, les interactions entre organes, ni la diversité interindividuelle observée en situation réelle. Ainsi, un effet observé sur une lignée cellulaire ou dans un modèle expérimental ne peut être assimilé, à lui seul, à une efficacité thérapeutique chez l'être humain [44].

Les modèles animaux, bien qu'ils apportent un degré supplémentaire de complexité, présentent eux aussi d'importantes limites de transposition. Les comportements mesurés dans les tests de nage forcée, de suspension par la queue ou de labyrinthe en croix surélevé ne constituent que des équivalents expérimentaux approximatifs de dimensions particulières de la dépression ou de l'anxiété humaine [43]. Ils ne reproduisent ni la richesse symptomatique, ni la chronicité, ni la dimension subjective propre aux troubles de l'humeur chez l'homme. Par ailleurs, les doses utilisées, les voies d'administration, la durée d'exposition ou la nature exacte des extraits peuvent varier fortement d'une étude à l'autre, ce qui limite la comparabilité des résultats [8].

Une autre limite majeure concerne la nature des produits étudiés. Dans la littérature préclinique, les travaux portent tantôt sur le safran entier, tantôt sur des extraits standardisés, tantôt sur des composés isolés comme la crocine ou le safranal [44]. Cette hétérogénéité complique l'interprétation globale des résultats, car elle ne permet pas toujours de savoir si les effets observés relèvent d'une molécule spécifique, d'une synergie entre plusieurs constituants, ou d'un extrait particulier difficilement comparable à ceux utilisés dans d'autres travaux [44].

Enfin, les résultats précliniques sont soumis à un risque classique de surinterprétation. Le fait qu'un composé présente des effets antioxydants, anti-inflammatoires ou neuroprotecteurs dans un modèle expérimental ne signifie pas nécessairement qu'il possédera une efficacité clinique mesurable et pertinente chez l'être humain [43]. Les données précliniques doivent donc être envisagées comme une étape préparatoire et exploratoire, indispensable pour orienter la recherche, mais insuffisante pour établir à elle seule une légitimité thérapeutique.

En définitive, les résultats précliniques relatifs au safran présentent un double intérêt. D'une part, ils apportent des arguments solides en faveur d'une plausibilité pharmacologique de ses effets dans les troubles de l'humeur ; d'autre part, ils permettent d'identifier plusieurs mécanismes biologiques susceptibles d'expliquer ses effets potentiels [33]. Toutefois, leur portée reste limitée par la simplification des modèles expérimentaux, par la difficulté de transposition à l'homme et par l'hétérogénéité des produits étudiés. Ils doivent donc être considérés comme un socle scientifique prometteur, mais non comme une preuve suffisante d'efficacité thérapeutique, ce qui justifie pleinement le recours à une analyse critique des études cliniques dans la suite de ce travail [8].

## **IV. Les troubles de l'humeur : cadre clinique**

### **1) Définition des troubles de l'humeur**

Les troubles de l'humeur, également appelés troubles affectifs, regroupent un ensemble d'affections psychiatriques caractérisées par une perturbation pathologique, durable ou récurrente de l'état émotionnel de fond, susceptible d'altérer le fonctionnement psychique, cognitif, comportemental et social du sujet [47]. L'humeur correspond en effet à une tonalité émotionnelle globale, relativement stable dans le temps, distincte des émotions transitoires ; lorsqu'elle devient anormalement abaissée, exaltée, irritable ou instable, elle peut relever d'un cadre psychopathologique [47].

Sur le plan nosographique contemporain, la classification distingue principalement deux grands ensembles : les troubles dépressifs et les troubles bipolaires et apparentés [48] [49]. Cette séparation, renforcée dans les classifications récentes, repose sur le fait que si les deux groupes partagent la possibilité d'épisodes dépressifs, les troubles bipolaires se définissent par l'existence actuelle ou passée d'épisodes maniaques ou hypomaniaques, absents dans les troubles dépressifs unipolaires [48] [49] [50]. Cette distinction est cliniquement essentielle, car elle conditionne à la fois le diagnostic, le pronostic et la stratégie thérapeutique [50] [51].

Les troubles dépressifs correspondent à des tableaux dominés par une humeur triste ou une perte marquée d'intérêt et de plaisir, associées à d'autres symptômes psychiques et somatiques tels que fatigue, ralentissement ou agitation psychomotrice, troubles du sommeil, troubles de l'appétit, difficultés de concentration, culpabilité excessive ou idées suicidaires [52]. Parmi eux, l'épisode dépressif caractérisé et le trouble dépressif majeur occupent une place centrale, tandis que les formes chroniques relèvent notamment du trouble dépressif persistant, défini par une humeur dépressive présente la majeure partie du temps pendant au moins deux ans chez l'adulte [53] [54].

Les troubles bipolaires, quant à eux, sont des affections évoluant par épisodes, marquées par l'alternance ou la succession d'épisodes dépressifs et de phases d'élévation pathologique de l'humeur. Le trouble bipolaire de type I implique au moins un épisode maniaque, alors que le trouble bipolaire de type II associe au moins un épisode hypomaniaque et un épisode dépressif caractérisé [51] [55]. En pratique, la polarité dépressive est souvent inaugurale et prédominante au cours de l'évolution, ce qui explique la fréquence des erreurs diagnostiques initiales avec la dépression unipolaire [50] [51].

Au-delà de cette distinction principale, les classifications récentes reconnaissent également des spécificateurs cliniques permettant de mieux décrire la présentation symptomatique, notamment les caractéristiques anxieuses ou mixtes [49] [56]. Ainsi, certains épisodes dépressifs s'accompagnent de symptômes d'activation, d'irritabilité ou d'anxiété importante, brouillant les frontières entre catégories diagnostiques et rappelant que les troubles de l'humeur s'inscrivent souvent dans un continuum clinique plutôt que dans des entités totalement cloisonnées [56].

D'un point de vue clinique et de santé publique, les troubles de l'humeur doivent donc être envisagés comme des pathologies hétérogènes mais unies par un noyau commun : une altération pathologique de la régulation émotionnelle, suffisamment intense pour entraîner une souffrance significative et/ou une altération du fonctionnement personnel, familial, social ou professionnel [47] [51]. Cette définition large est particulièrement importante dans le cadre de l'étude du safran, car les travaux cliniques disponibles portent souvent non seulement sur les diagnostics psychiatriques pleinement constitués, mais aussi sur des symptômes dépressifs, anxieux ou mixtes subsyndromiques, dont la délimitation nosographique peut être plus souple.

## **2) Symptômes dépressifs, anxieux et tableaux mixtes**

Les troubles de l'humeur s'expriment par des tableaux cliniques variés, dans lesquels les symptômes dépressifs occupent souvent le premier plan, mais s'associent fréquemment à

des manifestations anxieuses et, dans certains cas, à des caractéristiques mixtes [47]. En pratique, ces différentes dimensions peuvent coexister chez un même patient, fluctuer au cours du temps et influencer la sévérité clinique ainsi que la stratégie thérapeutique [57].

Les symptômes dépressifs comprennent classiquement une humeur triste ou vide, une perte d'intérêt ou de plaisir, une fatigue persistante, des troubles de la concentration, des sentiments de culpabilité ou de dévalorisation, des perturbations du sommeil et de l'appétit, ainsi qu'un ralentissement ou une agitation psychomotrice [52]. Leur intensité et leur présentation sont cependant hétérogènes : certains patients expriment surtout une douleur morale marquée, tandis que d'autres présentent davantage de plaintes somatiques, cognitives ou une perte globale d'élan vital [52]. Cette variabilité doit être prise en compte dans l'analyse des études cliniques sur le safran, car celles-ci incluent parfois non pas uniquement des patients atteints de trouble dépressif majeur strictement constitué, mais aussi des sujets présentant des symptômes dépressifs légers à modérés.

Les symptômes anxieux sont particulièrement fréquents au cours des épisodes dépressifs. Ils peuvent associer tension intérieure, inquiétude excessive, hypervigilance, ruminations, appréhension diffuse, irritabilité ou difficultés de concentration secondaires à l'anxiété [58]. Le manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, 5e édition (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition*), abrégé DSM-5, a introduit le spécificateur de détresse anxieuse afin de mieux caractériser ces présentations, qui correspondent à des épisodes dépressifs accompagnés d'une anxiété cliniquement significative [57]. Cette dimension n'est pas accessoire : dans une grande étude épidémiologique américaine, le spécificateur anxieux concernait 74,6 % des cas de trouble dépressif majeur, soulignant l'importance de l'intrication entre dépression et anxiété dans la pratique clinique [59].

Au-delà de cette association fréquente, certains patients présentent des tableaux mixtes, dans lesquels des symptômes dépressifs coexistent avec plusieurs signes appartenant habituellement au versant maniaque ou hypomaniaque [60]. Selon l'approche retenue par le DSM-5, un épisode dépressif « avec caractéristiques mixtes » correspond à un épisode dépressif majeur auquel s'ajoutent au moins trois symptômes d'activation thymique, tels qu'une augmentation de l'énergie, une logorrhée, une élévation de l'humeur, une augmentation de l'estime de soi ou une réduction du besoin de sommeil [60]. Ces formes cliniques sont importantes à reconnaître, car elles peuvent être associées à une évolution plus complexe, à un risque suicidaire accru et à une possible vulnérabilité bipolaire sous-jacente [59].

Néanmoins, la notion de tableau mixte demeure discutée. Plusieurs auteurs considèrent en effet que les critères du DSM-5 restent trop restrictifs, notamment parce qu'ils excluent

certaines signes fréquemment observés en pratique, comme l'irritabilité, l'agitation psychomotrice ou l'anxiété intense [61]. Ainsi, entre la dépression « pure » et les formes franchement bipolaires, il existe un continuum de présentations cliniques intermédiaires, parfois difficiles à catégoriser mais essentielles à repérer sur le plan thérapeutique [61]. Cette observation est particulièrement pertinente dans le cadre du safran, car plusieurs essais cliniques s'intéressent à des patients présentant des symptômes dépressifs et anxieux intriqués, sans toujours relever d'un diagnostic psychiatrique strictement homogène.

En définitive, les symptômes dépressifs, anxieux et les tableaux mixtes illustrent la complexité clinique des troubles de l'humeur. Ceux-ci ne se résument pas à une simple humeur triste ou exaltée, mais relèvent d'une dynamique psychopathologique plus nuancée, où peuvent s'associer abaissement thymique, tension anxieuse, agitation interne et éléments d'activation émotionnelle [47] [61]. Cette hétérogénéité impose une lecture prudente des données cliniques disponibles et justifie une attention particulière aux profils symptomatiques réellement inclus dans les études évaluant le safran.

### 3) Retentissement individuel et collectif

Les troubles de l'humeur ont un retentissement individuel majeur, car ils n'affectent pas uniquement l'état émotionnel du patient, mais altèrent aussi de façon significative son fonctionnement global. La dépression, en particulier, est associée à une diminution marquée de la qualité de vie et du fonctionnement psychosocial, notamment dans les sphères sociale, familiale et professionnelle [62].

Sur le plan clinique, ce retentissement individuel se traduit par une réduction des capacités à accomplir les activités de la vie quotidienne, à maintenir les relations interpersonnelles, à assumer les responsabilités domestiques ou professionnelles et à préserver une autonomie satisfaisante. Une revue récente consacrée au trouble dépressif majeur souligne ainsi l'impact de la maladie sur le travail, les interactions sociales, les soins personnels, les tâches ménagères, les loisirs et les performances académiques [63].

L'altération du fonctionnement est d'autant plus importante que les symptômes anxieux sont associés au tableau thymique. Les données de la littérature montrent que l'anxiété et la dépression sont toutes deux liées à une baisse de la qualité de vie, et que l'intensité symptomatique s'accompagne généralement d'une aggravation du handicap fonctionnel [64].

Au niveau individuel, le retentissement ne se limite donc pas à la souffrance psychique subjective. Il concerne également les dimensions cognitives, comportementales et

relationnelles, avec un risque de repli social, de désinsertion professionnelle et d'altération durable de l'équilibre personnel. L'Organisation mondiale de la Santé rappelle par ailleurs que les personnes présentant une dépression ont un risque accru de suicide et que cette pathologie entretient aussi des liens étroits avec plusieurs maladies somatiques, notamment cardiovasculaires, métaboliques et respiratoires [65].

À l'échelle collective, les troubles de l'humeur représentent également un enjeu majeur de santé publique. Selon l'Organisation mondiale de la Santé, la dépression figure parmi les troubles mentaux les plus fréquents et constitue une cause importante de handicap dans le monde [66].

Le poids collectif de ces troubles s'exprime notamment en termes de charge médico-sociale et économique. L'OMS estime que la dépression et l'anxiété entraînent à elles seules la perte de 12 milliards de journées de travail par an dans le monde, pour un coût d'environ 1 000 milliards de dollars américains en perte de productivité [67].

Les travaux du *Global Burden of Disease* confirment cette importance populationnelle, en montrant que les troubles mentaux demeurent parmi les principales causes de charge de morbidité à l'échelle mondiale, sans diminution globale notable observée au cours des dernières décennies [68]. Les troubles dépressifs et anxieux occupent, dans cet ensemble, une place particulièrement importante en raison de leur fréquence élevée, de leur chronicité possible et de leur impact fonctionnel prolongé [69].

Ainsi, les troubles de l'humeur doivent être appréhendés à la fois comme des affections de la subjectivité individuelle et comme des pathologies à forte portée collective. Leur poids dépasse la seule symptomatologie psychiatrique : il concerne la qualité de vie, la participation sociale, la capacité de travail, le recours aux soins et, plus largement, l'organisation même des réponses de santé publique [62] [67]. Dans le cadre de cette thèse, ce constat justifie l'intérêt porté à des approches complémentaires ou adjuvantes, telles que le safran, dès lors qu'elles s'inscrivent dans une démarche rigoureuse d'évaluation clinique.

#### 4) **Prise en charge actuelle**

##### a) **Approches non pharmacologiques**

La prise en charge actuelle des troubles de l'humeur ne repose pas exclusivement sur les médicaments. Les approches non pharmacologiques occupent une place centrale, en particulier dans les formes légères à modérées, mais aussi en association aux traitements médicamenteux dans les formes plus sévères [70]. L'Organisation mondiale de la Santé souligne ainsi que les traitements psychologiques constituent les traitements de première

intention de la dépression, et que les antidépresseurs ne sont pas nécessaires dans les formes légères [66].

Parmi ces approches, les psychothérapies structurées disposent du niveau de preuve le plus solide. Les recommandations actuelles retiennent notamment la thérapie cognitivo-comportementale, la thérapie interpersonnelle, l'activation comportementale et certaines formes de thérapies de résolution de problèmes [70] [71]. Leur objectif est d'agir sur les cognitions dysfonctionnelles, les comportements de retrait, les difficultés relationnelles et les mécanismes de maintien de la symptomatologie dépressive ou anxieuse [71]. Chez l'adulte, ces interventions peuvent être proposées en individuel, en groupe, en auto-soin guidé ou, dans certains contextes, sous forme numérique encadrée [70] [72].

La psychoéducation constitue également un élément important de la prise en charge, notamment dans les troubles récurrents ou chroniques. Elle vise à améliorer la compréhension du trouble, l'identification précoce des signes d'aggravation, l'adhésion aux soins et la participation active du patient à sa prise en charge [70]. Dans les troubles bipolaires, elle occupe une place particulière en raison de son intérêt pour la prévention des rechutes et l'amélioration du repérage des variations thymiques [51].

Les interventions portant sur le mode de vie occupent aussi une place croissante. L'activité physique régulière est aujourd'hui reconnue comme pouvant réduire les symptômes dépressifs, avec un intérêt à la fois préventif et thérapeutique [73]. Au-delà de ses effets somatiques généraux, elle peut contribuer à améliorer l'humeur, le sommeil, l'estime de soi et le fonctionnement global [73]. De même, l'attention portée à l'hygiène de vie, au rythme veille-sommeil et à la structuration des activités quotidiennes participe à une prise en charge globale, en particulier lorsque des troubles du sommeil, une fatigue persistante ou une désorganisation comportementale entretiennent la symptomatologie [71].

Certaines approches non pharmacologiques plus spécifiques peuvent être discutées selon le contexte clinique. La luminothérapie est notamment utilisée dans la dépression saisonnière, et des travaux suggèrent également un intérêt potentiel dans certains épisodes dépressifs non saisonniers [74]. De même, la chronothérapie, qui associe selon les cas privation de sommeil, avance de phase et exposition à la lumière, a montré des effets antidépresseurs rapides dans certains travaux, mais son utilisation reste plus spécialisée et moins courante en pratique générale [75].

Enfin, la prise en charge non pharmacologique inclut aussi les mesures de soutien psychosocial. L'accompagnement social, le maintien du lien relationnel, l'aide au retour aux activités et la prise en compte du contexte familial, professionnel et environnemental sont essentiels, car les troubles de l'humeur s'inscrivent souvent dans une dynamique

multifactorielle où interagissent vulnérabilités individuelles, événements de vie et conditions sociales [66]. Ainsi, les approches non pharmacologiques ne doivent pas être considérées comme marginales ou accessoires, mais comme un pilier à part entière de la stratégie thérapeutique, souvent complémentaire des traitements médicamenteux et particulièrement pertinent dans une perspective de soins personnalisés.

### **b) Approches médicamenteuses**

La prise en charge médicamenteuse des troubles de l'humeur dépend du trouble concerné, de sa sévérité, des antécédents du patient, du risque évolutif et du retentissement fonctionnel observé. Dans les troubles dépressifs, les antidépresseurs occupent une place importante, mais ils ne constituent pas systématiquement le traitement de première intention dans les formes légères ; leur indication est surtout retenue dans les formes modérées à sévères, prolongées ou récidivantes [70]. Les recommandations françaises de la Haute Autorité de Santé rappellent par ailleurs que la stratégie thérapeutique doit être individualisée et réévaluée régulièrement au cours du suivi [76].

Les antidépresseurs regroupent plusieurs classes pharmacologiques, parmi lesquelles les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa), les antidépresseurs tricycliques, les inhibiteurs de la monoamine oxydase, ainsi que d'autres molécules à mécanismes d'action plus spécifiques [76]. En pratique, les ISRS sont fréquemment utilisés en première intention en raison d'un profil de tolérance généralement plus favorable et d'un usage plus simple que celui des antidépresseurs plus anciens [76].

Le choix d'un antidépresseur ne repose toutefois pas uniquement sur son efficacité globale. Il doit également prendre en compte le profil symptomatique, les comorbidités psychiatriques ou somatiques, le risque suicidaire, les antécédents de réponse thérapeutique, les effets indésirables attendus, les interactions médicamenteuses, ainsi que les préférences du patient [76]. Une surveillance clinique rapprochée est particulièrement recommandée au début du traitement afin d'évaluer la tolérance, l'observance, l'évolution symptomatique et l'émergence éventuelle d'idées suicidaires ou d'une agitation paradoxale [76].

Dans les troubles bipolaires, l'approche médicamenteuse répond à une logique différente. Le traitement repose principalement sur les thymorégulateurs et certains antipsychotiques de seconde génération, utilisés selon qu'il s'agisse d'un épisode maniaque, d'un épisode dépressif bipolaire ou d'une stratégie de prévention des rechutes [77]. L'objectif n'est donc pas seulement de traiter l'épisode aigu, mais aussi de stabiliser durablement l'humeur et de réduire le risque de récurrence [77].

Cette distinction est essentielle, car l'utilisation d'un antidépresseur chez un patient présentant un trouble bipolaire impose une prudence particulière. Les recommandations récentes rappellent que les antidépresseurs, en particulier lorsqu'ils sont utilisés seuls, peuvent favoriser chez certains patients une inversion thymique ou une déstabilisation de la maladie ; pour cette raison, le recours à un antidépresseur en monothérapie n'est pas recommandé dans la dépression bipolaire [78]. Cette réserve est cohérente avec les données de la littérature récente, qui soulignent les limites et les controverses persistantes entourant la place exacte des antidépresseurs dans ce contexte [79].

Au-delà des traitements usuels, certaines situations cliniques nécessitent des stratégies particulières, notamment en cas de dépression résistante, de symptomatologie sévère, de risque suicidaire élevé ou de caractéristiques psychotiques. Dans ces contextes, une intensification thérapeutique, une association médicamenteuse ou le recours à des traitements spécialisés peuvent être envisagés dans un cadre psychiatrique adapté [70]. Les recommandations insistent ainsi sur la nécessité d'une prise en charge individualisée, réévaluée régulièrement en fonction de la réponse clinique et de la tolérance [70] [76].

Ainsi, les approches médicamenteuses occupent une place essentielle dans le traitement des troubles de l'humeur, mais elles s'inscrivent dans une stratégie globale tenant compte du type de trouble, de la sévérité clinique, du terrain du patient et de l'articulation avec les approches non pharmacologiques [70]. Dans le cadre de cette thèse, cette place centrale des médicaments conventionnels constitue un point de comparaison indispensable pour discuter la valeur potentielle d'options complémentaires comme le safran.

### **c) Limites des traitements conventionnels**

Malgré leur place centrale dans la prise en charge des troubles de l'humeur, les traitements conventionnels présentent plusieurs limites qui justifient la recherche d'approches complémentaires. Dans la dépression, les recommandations insistent d'abord sur le fait que la réponse thérapeutique est variable d'un patient à l'autre et qu'une absence d'amélioration initiale impose une réévaluation clinique, diagnostique et thérapeutique [70]. Cette variabilité de réponse constitue une limite majeure des traitements disponibles, en particulier lorsque la symptomatologie persiste malgré une prise en charge bien conduite [80].

Une première limite concerne donc l'efficacité incomplète des traitements conventionnels. Tous les patients ne répondent pas de manière satisfaisante à un premier traitement antidépresseur, et une proportion non négligeable évolue vers une dépression résistante au traitement, définie comme l'absence d'amélioration cliniquement significative malgré un traitement antidépresseur correctement conduit à dose adéquate pendant une durée suffisante [80]. Dans ces situations, la prise en charge devient plus complexe, avec un

recours possible à des stratégies d'augmentation, de substitution ou d'association, qui alourdissent le parcours thérapeutique [70].

Une deuxième limite réside dans la tolérance des traitements. La Haute Autorité de Santé rappelle que les effets indésirables des antidépresseurs apparaissent souvent avant leurs bénéfices cliniques, ce qui peut compromettre l'adhésion du patient au traitement [81]. Les recommandations NICE soulignent aussi la nécessité d'informer le patient sur les effets indésirables précoces, sur la possibilité de certains effets persistants pendant le traitement, ainsi que sur les symptômes de sevrage lors de l'arrêt ou de la diminution de dose [82]. Ces éléments sont importants en pratique, car ils peuvent contribuer à une mauvaise observance, à des interruptions prématurées ou à une expérience négative du traitement.

Les difficultés d'observance constituent ainsi une autre limite importante. L'ANSM rappelle que l'instauration d'un antidépresseur doit toujours s'inscrire dans une prise en charge globale incluant un suivi clinique et psychothérapeutique, précisément parce qu'un traitement médicamenteux isolé ne suffit pas toujours à garantir une évolution favorable [83]. En pratique, l'observance peut être entravée par la survenue d'effets indésirables, par la latence d'action des antidépresseurs, par la crainte d'une dépendance, ou encore par la stigmatisation associée aux traitements psychotropes [81] [83].

Les traitements conventionnels présentent également des limites selon le type de trouble de l'humeur. Dans les troubles bipolaires, les antidépresseurs ne peuvent être utilisés selon la même logique que dans la dépression unipolaire. Les recommandations rappellent qu'un antidépresseur utilisé seul peut exposer certains patients à une inversion thymique ou à une déstabilisation de la maladie, ce qui limite sa place dans la dépression bipolaire [78]. Cette contrainte illustre le fait qu'un médicament efficace sur certains symptômes peut être inadapté, voire délétère, dans un autre cadre nosographique [78].

Enfin, les limites des traitements conventionnels sont aussi longitudinales. Les recommandations NICE insistent sur la prévention des rechutes, la gestion des symptômes résiduels et l'accompagnement lors de l'arrêt progressif des antidépresseurs, ce qui montre que la difficulté ne se réduit pas au seul traitement de l'épisode aigu [82]. De plus, l'Organisation mondiale de la Santé rappelle que, malgré l'existence de traitements efficaces, de nombreuses personnes concernées n'accèdent pas à une prise en charge adaptée ou ne reçoivent pas un traitement suffisant, ce qui souligne l'écart persistant entre efficacité théorique et bénéfice réel en population [66].

Ainsi, les limites des traitements conventionnels tiennent à la fois à leur efficacité parfois incomplète, à leurs effets indésirables, aux difficultés d'observance, aux précautions particulières imposées dans certains troubles comme le trouble bipolaire, et aux enjeux de

prise en charge à long terme [70] [82]. Dans cette perspective, l'intérêt porté à des options complémentaires comme le safran s'inscrit moins dans une logique de substitution aux traitements validés que dans une réflexion sur d'éventuels outils additionnels, à condition que leur efficacité et leur sécurité soient évaluées de manière rigoureuse.

## **V. Données cliniques et exemples principaux**

### **1) Études cliniques dans les symptômes dépressifs**

Les données cliniques concernant le safran dans les symptômes dépressifs proviennent principalement d'essais randomisés en double aveugle menés chez des patients présentant une dépression légère à modérée, ainsi que de plusieurs revues systématiques et méta-analyses ayant synthétisé ces résultats [84]. Dans l'ensemble, la littérature suggère un effet favorable du safran sur la réduction des symptômes dépressifs, bien que ces données préliminaires s'accompagnent de réserves méthodologiques importantes [84] [7].

Les premiers essais cliniques ont surtout été conduits en Iran au début des années 2000. Dans un essai randomisé en double aveugle, Akhondzadeh et al. ont comparé pendant six semaines un extrait de stigmates de *Crocus sativus* à l'imipramine chez des patients présentant une dépression légère à modérée ; les auteurs ont observé une amélioration comparable des scores dépressifs dans les deux groupes, suggérant une efficacité similaire à celle du comparateur actif dans ce contexte précis [85]. Peu après, Noorbala et al. ont rapporté, dans un autre essai randomisé de six semaines, qu'un extrait hydroalcoolique de safran à la dose de 30 mg/jour présentait une efficacité comparable à celle de la fluoxétine à la dose de 20mg/jour chez des patients atteints de dépression légère à modérée [86]. Ces travaux ont fortement contribué à l'émergence de l'hypothèse d'un effet antidépresseur du safran.

D'autres essais ont comparé le safran au placebo. Les résultats publiés montrent, de façon générale, une réduction plus importante des scores de dépression sous safran que sous placebo sur des durées courtes, souvent de l'ordre de 6 à 8 semaines [84] [87]. Cette supériorité par rapport au placebo a constitué l'un des principaux arguments en faveur d'un effet clinique propre du safran, au-delà d'un simple effet contextuel ou d'attente thérapeutique [87].

La littérature clinique ne s'est pas limitée aux extraits totaux de safran. Un essai pilote randomisé en double aveugle a également évalué la crocine, l'un des principaux constituants actifs du safran, en traitement adjuvant d'un antidépresseur ISRS chez des patients

présentant un trouble dépressif majeur. Dans cette étude, l'ajout de crocine a été associé à une amélioration plus importante des symptômes dépressifs que le placebo en adjonction, suggérant un intérêt potentiel du safran non seulement comme produit complet, mais aussi via certains de ses constituants actifs [88].

Des études plus ciblées ont également exploré des populations particulières. Par exemple, un essai clinique mené chez des patients souffrant de dépression après intervention coronarienne percutanée a suggéré qu'un traitement par safran pouvait entraîner une amélioration des scores dépressifs comparable à celle obtenue avec la fluoxétine [89]. Ce type de résultat ouvre la voie à une réflexion sur l'intérêt éventuel du safran dans des contextes cliniques où les symptômes dépressifs s'associent à des comorbidités somatiques, même si ces données restent encore limitées.

Les méta-analyses disponibles vont globalement dans le même sens. La revue systématique de Hausenblas et al. concluait déjà que les essais disponibles suggéraient un bénéfice du safran dans le trouble dépressif majeur, avec des effets supérieurs au placebo et proches de ceux des antidépresseurs de référence, tout en soulignant la nécessité d'études plus larges et conduites hors d'Iran [7]. Une autre synthèse, publiée par Lopresti et Drummond, retrouvait également des effets importants par rapport au placebo et une efficacité comparable aux antidépresseurs dans les essais disponibles [87]. Plus récemment, la méta-analyse de Dai et al., incluant douze études, a conclu que le safran améliorait davantage les symptômes dépressifs que le placebo, tout en présentant une efficacité globalement similaire à celle des antidépresseurs synthétiques [90]. Une méta-analyse plus récente comparant spécifiquement le safran aux ISRS n'a pas retrouvé de différence significative entre les deux approches sur la réduction des symptômes dépressifs, ce qui renforce l'idée d'une efficacité potentiellement comparable dans les essais disponibles, sans pour autant permettre d'affirmer une équivalence clinique définitive [84].

L'interprétation de ces signaux encourageants doit cependant rester prudente. Ces travaux pionniers présentent en effet plusieurs limites structurelles, telles que de petits effectifs, de courtes durées d'observation, des critères d'inclusion relativement homogènes, qui freinent aujourd'hui la généralisation des résultats [7]. Ces éléments seront analysés en détail dans la seconde partie de ce travail.

En l'état actuel des connaissances, les études cliniques suggèrent donc que le safran pourrait exercer un effet bénéfique sur les symptômes dépressifs, en particulier dans les formes légères à modérées, avec une efficacité supérieure au placebo et parfois comparable à certains antidépresseurs dans des essais de courte durée [87] [90]. Néanmoins, ces résultats doivent être interprétés comme des signaux cliniques encourageants, plutôt que comme une validation définitive de son efficacité antidépressive. Ils justifient la poursuite

d'essais multicentriques, de plus grande ampleur, mieux standardisés et conduits sur des durées plus longues afin de mieux préciser la place éventuelle du safran dans la stratégie thérapeutique des troubles de l'humeur [7] [84].

## 2) Études cliniques dans l'anxiété et le stress

Les données cliniques concernant le safran dans l'anxiété et le stress sont plus limitées que celles disponibles dans les symptômes dépressifs. Elles proviennent principalement d'essais randomisés de petite taille et de quelques synthèses récentes, qui suggèrent un effet anxiolytique potentiel mais sur un niveau de preuve encore modéré [91].

Une partie importante des résultats sur l'anxiété provient d'études dans lesquelles celle-ci était évaluée comme critère clinique au sein de tableaux anxio-dépressifs. Dans un essai randomisé en double aveugle contre placebo, Mazidi et al. ont inclus 60 adultes présentant des symptômes d'anxiété et de dépression ; après 12 semaines, le groupe recevant du safran a présenté une amélioration significative des scores d'anxiété mesurés par le *Beck Anxiety Inventory* par rapport au placebo [92]. Cette étude est intéressante car elle suggère un bénéfice clinique sur la dimension anxieuse, mais elle portait sur une population mixte anxio-dépressive et non sur un trouble anxieux isolé.

Les méta-analyses disponibles vont globalement dans le même sens. La synthèse de Marx et al., incluant 23 études, a retrouvé un effet positif significatif du safran par rapport au placebo sur les symptômes anxieux, avec un effet de taille important ; les auteurs soulignent toutefois l'existence possible d'un biais de publication ainsi qu'un manque de diversité régionale des essais inclus [91]. Plus récemment, la revue systématique avec méta-analyse de Han et al. a également conclu à une supériorité du safran sur le placebo pour l'amélioration de l'anxiété, tout en rapportant une tolérance globalement favorable [93].

En revanche, les données sont moins robustes lorsqu'il s'agit de troubles anxieux bien individualisés sur le plan diagnostique. En effet, la littérature disponible porte davantage sur des symptômes anxieux mesurés par échelles que sur des populations répondant strictement aux critères diagnostiques d'un trouble anxieux spécifique [91]. Cette nuance est importante, car elle limite la portée des conclusions en termes d'indication thérapeutique.

Concernant le stress, les données sont encore plus fragmentaires. Les essais cliniques évaluent souvent le stress perçu au sein d'échelles multidimensionnelles associant symptômes dépressifs, anxieux, sommeil ou qualité de vie. Un essai randomisé publié en 2025, utilisant un extrait de safran de type Affron pendant trois mois chez l'adulte, a mis en évidence une amélioration significative du score de dépression sur la *Depression Anxiety*

*Stress Scale-21*, avec prise en compte également de l'anxiété, du stress et du sommeil ; les auteurs ont toutefois insisté sur l'importance de la réponse placebo observée, ce qui invite à une interprétation prudente [94].

Ainsi, les études cliniques disponibles suggèrent que le safran pourrait présenter un intérêt dans les symptômes anxieux et, plus largement, dans certains états de stress psychologique, en particulier lorsque ces manifestations s'inscrivent dans un tableau anxio-dépressif léger à modéré [91] [93]. Néanmoins, la démonstration reste moins solide que pour les symptômes dépressifs, car les essais sont peu nombreux, souvent de petite taille, parfois centrés sur des critères secondaires, et rarement menés dans des populations présentant un trouble anxieux isolé clairement défini [91].

En l'état actuel des connaissances, les résultats doivent donc être considérés comme encourageants mais encore insuffisants pour établir une place clairement définie du safran dans la prise en charge des troubles anxieux ou des états de stress [93]. Ils justifient néanmoins la poursuite d'essais cliniques de meilleure qualité méthodologique, avec des effectifs plus larges, des critères diagnostiques plus homogènes et des durées de suivi plus longues [91].

### 3) Études sur les symptômes associés

#### a) Sommeil

Le sommeil constitue un symptôme associé particulièrement pertinent dans l'évaluation clinique du safran, car les troubles du sommeil sont fréquents chez les patients présentant des symptômes dépressifs ou anxieux, et participent eux-mêmes au maintien de la souffrance psychique. Les études cliniques consacrées au safran dans ce domaine se sont principalement intéressées à des adultes présentant des plaintes subjectives de mauvais sommeil ou une insomnie légère à modérée, plutôt qu'à des troubles du sommeil sévères ou complexes [95].

L'un des premiers essais randomisés contrôlés ayant spécifiquement évalué le sommeil a été publié par Lopresti et al. en 2020. Dans cette étude en double aveugle contre placebo, menée pendant huit semaines chez des adultes présentant des plaintes subjectives de sommeil, la supplémentation par un extrait standardisé de safran a été associée à une amélioration significative de plusieurs paramètres subjectifs, notamment l'insomnie, la qualité du sommeil et le caractère réparateur du sommeil [96]. Les auteurs soulignent toutefois que, malgré cette amélioration, les participants conservaient en moyenne des scores compatibles avec une insomnie subclinique en fin d'étude, ce qui incite à interpréter les résultats comme une amélioration partielle plutôt qu'une normalisation complète [96].

Un autre essai randomisé, publié en 2021 par Pachikian et al., a évalué un extrait de safran chez des sujets présentant un trouble léger à modéré du sommeil associé à l'anxiété. Après six semaines de supplémentation, les auteurs ont observé une amélioration de la qualité du sommeil mesurée par questionnaire et par actigraphie, ainsi qu'une amélioration de la qualité de vie liée à la réduction du stress et de l'anxiété [97]. Cette étude suggère donc que l'effet du safran sur le sommeil pourrait s'inscrire dans une amélioration plus globale de l'équilibre psycho-physiologique, même si les mesures restaient majoritairement subjectives [97].

Les données les plus récentes vont dans le même sens, tout en apportant des éléments supplémentaires. Un essai randomisé publié en 2025 chez des adultes d'âge moyen présentant une insomnie modérée a montré qu'une supplémentation de quatre semaines par extrait de safran pouvait réduire les scores d'insomnie et de stress par rapport au placebo, sans événement indésirable grave rapporté [98]. Dans une autre étude publiée la même année chez des adultes plus âgés présentant des plaintes de sommeil, quatre semaines de supplémentation par safran ont été associées à une amélioration non seulement de la qualité du sommeil perçue, mais aussi de certains paramètres objectifs recueillis par dispositif électroencéphalographique portable [99]. Cet aspect est particulièrement intéressant, car il dépasse le cadre exclusif des auto-questionnaires, souvent critiqué dans ce champ de recherche [99].

Les synthèses méthodiques disponibles confirment globalement ces observations. La revue systématique avec méta-analyse de Munirah et al. a conclu que *Crocus sativus* pouvait améliorer certains paramètres de l'insomnie chez l'adulte, mais avec un niveau de preuve allant de très faible à modéré, en raison du petit nombre d'études, de la courte durée des interventions et de l'hétérogénéité des protocoles [100]. Une autre revue systématique publiée en 2023 aboutissait à une conclusion similaire, en considérant que les résultats étaient prometteurs mais encore insuffisants pour affirmer avec certitude l'efficacité du safran dans les troubles du sommeil [95].

Outre les limites méthodologiques communes à la littérature sur le safran, l'interprétation de ces résultats impose une prudence spécifique au domaine du sommeil : la majorité des essais a en effet porté sur des plaintes subjectives ou des insomnies légères à modérées. Cela limite l'extrapolation de ces données à des troubles du sommeil chroniques sévères ou à des patients présentant des comorbidités psychiatriques complexes [95] [100]. Enfin, plusieurs études ont évalué le sommeil comme un critère parmi d'autres, au sein de tableaux plus larges mêlant anxiété, stress ou symptômes dépressifs, ce qui rend parfois difficile l'identification d'un effet spécifiquement hypnotique [97] [98].

En l'état actuel des connaissances, les données cliniques suggèrent donc que le safran pourrait avoir un effet favorable sur la qualité du sommeil et certains symptômes d'insomnie,

en particulier chez des adultes présentant des troubles du sommeil légers à modérés [96] [100]. Néanmoins, ces résultats doivent être considérés comme encourageants mais encore préliminaires, et ne permettent pas à ce jour de positionner le safran comme un traitement de référence des troubles du sommeil. Des essais cliniques de plus grande ampleur, utilisant des critères diagnostiques homogènes et davantage de mesures objectives, restent nécessaires pour préciser sa place réelle dans ce domaine [95] [99].

### **b) Fatigue psychique**

La fatigue psychique constitue un symptôme fréquemment associé aux troubles de l'humeur. Elle recouvre une sensation de lassitude mentale, de baisse d'énergie, de diminution de la motivation, de ralentissement cognitif ou encore de difficulté à soutenir l'attention et l'effort intellectuel. Dans les études consacrées au safran, cette dimension a été moins souvent évaluée comme critère principal que les symptômes dépressifs ou anxieux, ce qui explique un niveau de preuve plus limité [101].

Les données cliniques disponibles suggèrent néanmoins un signal d'intérêt, sans permettre de conclure de façon définitive. Dans un essai randomisé récent mené chez des adultes présentant des symptômes dépressifs subcliniques, la fatigue a été intégrée au critère principal composite aux côtés de la dépression et de l'anxiété. Après six semaines de supplémentation, l'extrait de safran n'a pas montré d'effet significatif ni sur le score composite ni sur la fatigue prise isolément, même si une amélioration de la santé mentale auto-perçue a été observée [101]. Cette étude est importante car elle apporte un résultat négatif ou, au minimum, non concluant sur cette dimension, invitant à ne pas surestimer l'effet du safran sur la fatigue psychique.

À l'inverse, certaines études menées dans des contextes cliniques particuliers rapportent une amélioration de la fatigue. Un essai triple aveugle randomisé publié en 2025 chez des patients atteints de maladie de Parkinson a montré une réduction significative du score de fatigue après douze semaines de supplémentation par safran par rapport au placebo [102]. Toutefois, cette population présente des particularités neurologiques et cliniques importantes ; ces résultats ne peuvent donc pas être transposés directement aux patients présentant des troubles de l'humeur sans pathologie neurologique associée [102].

Des résultats favorables ont également été rapportés dans un autre contexte clinique, celui de la fatigue liée au cancer. Dans un essai randomisé contrôlé, une boisson traditionnelle à base de safran, de miel et d'eau de rose a réduit significativement plusieurs scores de fatigue chez des patientes atteintes d'un cancer du sein [103]. Néanmoins, il ne s'agissait pas d'un extrait pur de safran utilisé isolément, mais d'une formulation composite, ce qui

limite là encore l'interprétation mécanistique et la généralisation aux troubles de l'humeur [103].

Ainsi, la littérature clinique disponible ne permet pas encore d'affirmer de manière robuste que le safran exerce un effet spécifique sur la fatigue psychique au sens strict. Les résultats sont hétérogènes, les outils de mesure varient selon les études, et la fatigue est souvent analysée comme un symptôme secondaire au sein de tableaux plus larges associant dépression, anxiété, stress, sommeil ou comorbidités somatiques [101] [103]. Cette hétérogénéité méthodologique complique l'identification d'un effet propre du safran sur l'énergie mentale, la motivation ou la fatigabilité cognitive.

En l'état actuel des connaissances, il paraît donc plus rigoureux de considérer que le safran pourrait avoir un effet indirect sur la fatigue psychique, notamment lorsqu'il améliore parallèlement les symptômes dépressifs, anxieux ou les troubles du sommeil, plutôt que de lui attribuer d'emblée un effet spécifique clairement démontré sur cette dimension [101] [91]. Des essais cliniques mieux ciblés, utilisant des critères de jugement centrés sur la fatigue mentale et la vitalité psychique, seraient nécessaires pour préciser sa place éventuelle dans ce domaine.

### **c) Qualité de vie**

La qualité de vie constitue un critère clinique particulièrement intéressant dans l'évaluation du safran, car elle permet d'apprécier non seulement l'évolution symptomatique, mais aussi le retentissement fonctionnel, émotionnel et social des troubles. Dans la littérature consacrée au safran, elle est toutefois moins souvent évaluée comme critère principal que la dépression ou l'anxiété, ce qui explique un corpus encore relativement limité. Les revues générales sur les essais cliniques indiquent néanmoins que le safran a déjà été étudié dans plusieurs contextes avec des critères de health-related quality of life, ce qui justifie son examen spécifique [104].

Les données les plus directement exploitables dans un cadre proche des troubles de l'humeur proviennent d'un essai randomisé en double aveugle mené chez des patients atteints de coronaropathie présentant également une altération de l'état thymique. Dans cette étude, l'extrait aqueux de safran et la crocine ont significativement amélioré le score total de qualité de vie liée à la santé, ainsi que plusieurs sous-domaines, par rapport au placebo ; l'amélioration concernait notamment le fonctionnement émotionnel, avec une hausse du score total de qualité de vie après huit semaines d'intervention [105]. Les auteurs soulignent cependant que l'étude portait sur une population cardiaque spécifique, avec un

effectif modeste, ce qui limite la généralisation directe aux patients présentant des troubles de l'humeur sans comorbidité somatique majeure [105].

D'autres essais cliniques, menés dans des contextes non psychiatriques mais utiles pour la compréhension globale du retentissement fonctionnel, vont dans le même sens. Un essai randomisé en double aveugle chez des patients atteints d'athérosclérose a montré qu'une supplémentation de six semaines par safran améliorerait significativement certains domaines de qualité de vie, notamment les dimensions physique et sociale, ainsi que le score global mesuré par le questionnaire MacNew, sans effet significatif sur le domaine émotionnel dans cette étude précise [106]. Ce type de résultat suggère que le safran pourrait avoir un impact favorable sur la perception globale de l'état de santé et du fonctionnement quotidien, même si la qualité de vie étudiée ici reste liée à une pathologie cardiovasculaire [106].

Dans le champ plus large de la santé mentale et du bien-être, certaines études chez des adultes présentant un bas niveau d'humeur ou des symptômes subcliniques ont également retrouvé des effets favorables du safran sur le bien-être émotionnel et certains indicateurs de santé mentale auto-évaluée, ce qui peut indirectement participer à une amélioration de la qualité de vie perçue [107]. Néanmoins, il convient de distinguer soigneusement ces notions : une amélioration du bien-être ou de l'humeur ne constitue pas nécessairement une démonstration formelle d'un bénéfice sur la qualité de vie au sens méthodologique strict, surtout lorsque celle-ci n'est pas mesurée par un instrument validé spécifique [107].

Ainsi, les données actuellement disponibles suggèrent que le safran pourrait améliorer certains aspects de la qualité de vie, en particulier lorsque celle-ci est altérée dans des contextes cliniques associés à une symptomatologie dépressive ou à une pathologie chronique [105] [106]. Toutefois, la démonstration reste encore indirecte et hétérogène dans le champ spécifique des troubles de l'humeur, car les populations étudiées sont diverses, les outils de mesure varient selon les essais, et la qualité de vie est souvent analysée comme un critère secondaire [104].

En l'état actuel des connaissances, il paraît donc raisonnable de considérer que le safran pourrait contribuer à une amélioration de la qualité de vie, probablement en lien avec ses effets sur l'humeur, l'anxiété, le sommeil ou le fonctionnement émotionnel, mais sans que cette hypothèse soit encore démontrée de manière suffisamment robuste dans des essais spécifiquement conçus sur ce critère [104] [105]. Des études de plus grande ampleur, utilisant des instruments validés de qualité de vie et des populations psychiatriques mieux caractérisées, seraient nécessaires pour préciser la portée réelle de cet effet.

#### 4) Comparaison au placebo et aux comparateurs actifs

Dans l'ensemble, les données cliniques disponibles indiquent que le safran est supérieur au placebo pour réduire les symptômes dépressifs [84]. Cette tendance est retrouvée dans plusieurs synthèses quantitatives, notamment la méta-analyse de Marx et al., qui rapporte un effet positif important du safran par rapport au placebo sur les symptômes dépressifs, tout en signalant un possible biais de publication [91].

Face aux comparateurs actifs, notamment la fluoxétine et l'imipramine, plusieurs essais randomisés de courte durée n'ont pas mis en évidence de différence significative sur l'évolution des scores de dépression [85] [86]. Cette impression de résultats voisins est également reprise par les revues et méta-analyses, qui concluent que le safran a montré des effets similaires à ceux de certains antidépresseurs de référence dans les essais disponibles [104].

Toutefois, cette absence de différence statistiquement significative ne permet pas de conclure à une équivalence thérapeutique formelle. Toutefois, cette absence de différence statistiquement significative ne permet pas de conclure à une équivalence thérapeutique formelle, les études actuelles n'étant pas conçues selon les standards de non-infériorité [84]. Il paraît donc plus rigoureux de considérer que les résultats actuels soutiennent l'existence d'un signal clinique favorable, supérieur au placebo et potentiellement proche de certains comparateurs actifs, sans conférer pour autant au safran le même niveau de validation que les antidépresseurs conventionnels [84] [104].

Pris ensemble, ces résultats soutiennent l'existence d'un signal clinique d'intérêt, mais ils ne suffisent pas à placer le safran au même niveau de validation que les traitements de référence. Leur principal apport est plutôt de montrer que le safran mérite d'être considéré comme une option complémentaire plausible, dont l'intérêt dépend encore de la qualité méthodologique des essais, de la caractérisation des extraits et du contexte clinique d'utilisation.

#### 5) Place éventuelle du safran en adjuvant

La place éventuelle du safran en adjuvant paraît surtout plausible dans deux situations : d'une part, comme ajout à un traitement antidépresseur chez des patients présentant une amélioration insuffisante ; d'autre part, comme option d'appoint visant certains symptômes associés ou certains effets indésirables des traitements conventionnels. À ce stade, cette perspective reste toutefois exploratoire et ne correspond pas à une indication validée par les recommandations de référence [91].

L'essai pilote le plus directement en faveur d'un usage adjuvant est celui de Talaei et al. Dans cette étude, 40 patients atteints de trouble dépressif majeur recevaient soit un ISRS associé à de la crocine 30 mg/j, soit le même ISRS associé à un placebo pendant 4 semaines ; les auteurs ont observé une amélioration plus importante des scores de dépression, d'anxiété et de santé générale dans le groupe crocine [88]. Ce résultat suggère un signal clinique positif en ajout d'un traitement antidépresseur déjà instauré, mais il doit être interprété avec la prudence inhérente aux essais cliniques exploratoires actuels [88].

Les synthèses récentes vont globalement dans le même sens. La méta-analyse de Marx et al. rapporte qu'en usage adjuvant aux antidépresseurs, le safran était associé à un effet positif significatif sur les symptômes dépressifs [91]. Toutefois, les auteurs soulignent également un possible biais de publication et le manque de diversité géographique des essais inclus, ce qui limite la solidité des conclusions [91].

L'intérêt d'un usage adjuvant du safran a aussi été exploré dans la prise en charge de certains effets indésirables des ISRS, en particulier la dysfonction sexuelle induite par la fluoxétine. Dans un essai randomisé contrôlé mené chez des femmes stabilisées sous fluoxétine, l'ajout de safran à la dose de 30 mg/j pendant 4 semaines a amélioré plusieurs dimensions de la fonction sexuelle par rapport au placebo, notamment l'excitation, la lubrification et la douleur [108]. Ce type de résultat ne démontre pas un effet antidépresseur adjuvant à proprement parler, mais suggère un intérêt symptomatique d'appoint susceptible d'améliorer la qualité de vie et potentiellement l'observance [108] [109].

En pratique, il paraît donc raisonnable de considérer que le safran pourrait avoir une place éventuelle d'appoint, plutôt que de substitution, chez certains patients présentant des symptômes dépressifs légers à modérés, une réponse partielle au traitement, ou certains symptômes associés [91] [88]. Cependant, les données actuelles restent insuffisantes pour définir précisément les profils de patients susceptibles d'en bénéficier, la formulation optimale, la durée d'utilisation ou le niveau de sécurité à long terme en association avec les traitements standards [91]. La place du safran en adjuvant doit ainsi être envisagée comme une hypothèse clinique intéressante mais encore non établie, nécessitant des essais multicentriques plus robustes avant toute intégration claire dans la stratégie thérapeutique [91].

## PARTIE 2. LIMITES, DÉFIS ET PERSPECTIVES

### VI. Limites et précautions d'interprétation

#### 1) Limites méthodologiques des études

##### a) Faibles effectifs

L'une des principales limites méthodologiques des études cliniques consacrées au safran dans les troubles de l'humeur tient à la faiblesse des effectifs inclus. Cette caractéristique est récurrente dans les premiers essais randomisés ayant évalué le safran dans les symptômes dépressifs, dont plusieurs reposaient sur des échantillons d'environ 30 à 40 participants seulement [85] [86]. Une telle taille d'échantillon est fréquente dans les études pilotes, mais elle réduit la puissance statistique et augmente le risque de résultats instables, qu'il s'agisse d'une surestimation de l'effet observé ou, au contraire, d'une incapacité à détecter une différence réelle.

Cette limite a été explicitement soulignée dans les synthèses quantitatives. La méta-analyse de Hausenblas et al., fondée sur cinq essais randomisés, concluait déjà que des essais cliniques de plus grande ampleur étaient nécessaires avant de pouvoir tirer des conclusions fermes sur l'efficacité et la sécurité du safran dans la dépression [7]. De façon concordante, la revue systématique de Hausenblas et al. publiée en 2015 relevait que la plupart des essais disponibles demeuraient de petite taille, ce qui limitait la robustesse des conclusions et la généralisation des résultats [104].

La faiblesse des effectifs pose également un problème d'interprétation comparative. Lorsqu'une étude ne retrouve pas de différence statistiquement significative entre le safran et un antidépresseur de référence, cela ne signifie pas nécessairement que les deux traitements sont équivalents sur le plan clinique. En effet, un effectif insuffisant peut conduire à une absence de différence détectable simplement parce que l'étude n'a pas la puissance nécessaire pour mettre en évidence une divergence réelle [84]. C'est pourquoi l'absence de différence observée entre le safran et certains comparateurs actifs dans plusieurs essais courts doit être interprétée avec prudence.

Cette question de puissance statistique est d'autant plus importante que les troubles de l'humeur sont des pathologies cliniquement hétérogènes, dans lesquelles la réponse au traitement varie selon la sévérité initiale, les comorbidités, les antécédents thérapeutiques ou encore les caractéristiques psychosociales des patients. Avec de petits échantillons, il devient difficile de réaliser des analyses de sous-groupes pertinentes ou d'identifier les profils de patients susceptibles de bénéficier davantage du safran [104]. En pratique, cela

limite fortement la portée clinique des résultats, même lorsqu'un effet statistiquement significatif est observé.

Les études plus récentes n'échappent pas complètement à cette critique, même si certaines montrent une amélioration progressive de la méthodologie. L'essai de Lopresti et al. sur l'utilisation du safran en adjuvant chez des adultes présentant des symptômes dépressifs persistants sous antidépresseurs a inclus 160 participants, dont 139 analysables, ce qui représente un effectif supérieur à celui des premiers essais [110]. Toutefois, même dans cette étude, les auteurs concluent à la nécessité de travaux complémentaires en raison de résultats partiellement discordants entre les échelles utilisées [110]. De même, un travail plus récent de 2025 sur le safran en stratégie d'appoint chez des patients déprimés avec anhédonie mentionne explicitement comme limite la petite taille de l'échantillon et la courte durée du suivi [111].

Ainsi, la faiblesse des effectifs constitue une limite méthodologique majeure de la littérature clinique sur le safran dans les troubles de l'humeur. Elle réduit la puissance statistique des essais, fragilise les comparaisons avec les traitements de référence, limite l'analyse de la variabilité interindividuelle et restreint la validité externe des résultats [7] [104]. En conséquence, les données disponibles doivent être interprétées comme des signaux cliniques préliminaires, plutôt que comme une démonstration définitive de l'efficacité du safran. Cette limite justifie pleinement la réalisation d'essais multicentriques de plus grande ampleur, avec des populations mieux caractérisées et des plans statistiques adaptés.

### **b) Durées de suivi courtes**

Une autre limite méthodologique majeure des études consacrées au safran dans les troubles de l'humeur réside dans la courte durée de suivi. En effet, une grande partie des essais cliniques disponibles ont été conduits sur des périodes de 4 à 8 semaines, avec une forte prédominance des protocoles de 6 semaines, aussi bien dans les études contre placebo que dans celles utilisant un comparateur actif [104]. Cette caractéristique est régulièrement soulignée dans les revues et méta-analyses comme un facteur limitant l'interprétation de l'efficacité réelle du safran à moyen et long terme [104] [112].

Ces durées brèves peuvent suffire à mettre en évidence un signal d'amélioration symptomatique initiale, mais elles ne permettent pas de répondre à plusieurs questions cliniques essentielles. Elles renseignent mal, par exemple, sur la persistance de l'effet antidépresseur, sur le maintien d'une éventuelle rémission, sur la prévention des rechutes, ou encore sur la tolérance d'un usage prolongé. Or, dans les troubles de l'humeur, l'enjeu thérapeutique ne se limite pas à l'amélioration précoce des scores cliniques ; il concerne

également la stabilité de la réponse dans le temps [112]. Cette réserve est explicitement formulée dans les synthèses méthodiques récentes, qui appellent à des essais avec suivi prolongé [112].

La brièveté du suivi complique également la comparaison avec les traitements conventionnels. Lorsque le safran paraît obtenir, sur six semaines, des résultats proches de ceux de la fluoxétine ou de l'imipramine, cette observation reste informative mais partielle, car elle ne permet pas de savoir si cette proximité d'effet se maintient au-delà de la phase initiale de traitement [89]. Plusieurs essais comparatifs historiques concluent ainsi à une efficacité similaire sur une durée courte, mais sans documenter l'évolution clinique sur plusieurs mois [89].

Cette limite concerne aussi l'évaluation de la sécurité d'emploi. L'absence d'événement indésirable grave dans des essais brefs est rassurante, mais ne suffit pas à documenter de manière satisfaisante la tolérance d'une utilisation prolongée, notamment en association avec d'autres traitements psychotropes ou chez des patients présentant des comorbidités [112]. Là encore, les revues récentes soulignent que le bon profil de tolérance observé jusqu'à présent doit être interprété à la lumière de suivis encore trop courts [112].

Quelques études plus récentes ont commencé à allonger la durée d'observation, avec des protocoles de 8 à 12 semaines, voire 3 mois dans certains essais, mais ces travaux restent encore minoritaires dans l'ensemble du corpus disponible [111] [94]. Ils témoignent d'un progrès méthodologique, sans suffire pour autant à combler le manque de données à plus long terme [111].

Ainsi, la courte durée de suivi des essais constitue une limite importante de la littérature clinique sur le safran. Elle restreint l'évaluation de la durabilité de l'effet, empêche une appréciation robuste de la prévention des rechutes et ne permet qu'une vision incomplète de la tolérance à long terme [104] [112]. En conséquence, les résultats actuels doivent être interprétés avant tout comme des données de court terme, utiles pour générer des hypothèses cliniques, mais encore insuffisantes pour définir avec certitude la place du safran dans une stratégie thérapeutique prolongée [104].

### **c) Hétérogénéité des populations**

L'interprétation des études consacrées au safran dans les troubles de l'humeur est également limitée par l'hétérogénéité des populations incluses. En effet, les essais cliniques n'ont pas toujours porté sur des patients relevant d'un même cadre clinique : certains ont inclus des adultes présentant un trouble dépressif majeur léger à modéré, alors que d'autres

concernaient des sujets avec symptômes subcliniques, des tableaux anxio-dépressifs, ou encore des populations présentant une pathologie somatique associée [112] [104]. Cette diversité rend plus difficile la comparaison directe des résultats et limite la portée des conclusions générales [104].

Cette hétérogénéité se manifeste d'abord par la variabilité de la sévérité clinique initiale. Une partie importante des essais historiques a été menée chez des patients présentant une dépression légère à modérée [85] [86], alors que d'autres travaux plus récents ont recruté des adultes avec symptômes dépressifs persistants sous antidépresseurs ou encore des participants avec bas niveau d'humeur sans diagnostic psychiatrique pleinement constitué [94] [107]. Dès lors, un effet observé dans une population peu sévère ou subclinique ne peut être extrapolé sans précaution à des patients souffrant d'un trouble dépressif majeur caractérisé ou d'une forme plus sévère [87].

La diversité concerne également la nature même des tableaux cliniques étudiés. Plusieurs essais et revues ont regroupé sous une même analyse des études portant sur la dépression, l'anxiété, le stress, les troubles du sommeil ou d'autres issues psychologiques et comportementales [104] [113]. Or, ces dimensions ne recouvrent pas les mêmes réalités cliniques ni les mêmes objectifs thérapeutiques. Cette agrégation peut être utile pour explorer le spectre d'action potentiel du safran, mais elle complique l'identification précise de son effet dans un trouble de l'humeur défini selon des critères diagnostiques homogènes [104].

L'hétérogénéité des populations tient aussi à la présence de comorbidités somatiques dans certaines études. Par exemple, certains essais ont évalué le safran chez des patients présentant une dépression après intervention coronarienne ou dans d'autres contextes médicaux particuliers [89]. Dans ces situations, l'évolution des symptômes psychiques peut être influencée par des facteurs propres à la maladie somatique, au contexte de soins ou aux traitements concomitants. Cela réduit la possibilité de transposer directement les résultats à des patients suivis pour trouble de l'humeur sans comorbidité majeure [87] [89].

Enfin, cette hétérogénéité limite la réalisation d'analyses fines visant à déterminer quels profils de patients pourraient tirer le plus grand bénéfice du safran. Lorsque les effectifs sont déjà modestes, la multiplication de sous-groupes cliniques différents fragilise encore la puissance statistique et réduit la lisibilité des résultats [112] [104]. En pratique, il devient alors difficile de savoir si le safran agit de manière comparable selon l'intensité de la symptomatologie, le terrain psychique, la présence d'une comorbidité anxieuse, ou encore le statut thérapeutique initial du patient [112] [87].

Ainsi, l'hétérogénéité des populations constitue une limite méthodologique importante de la littérature clinique sur le safran. Elle complique la comparaison entre études, réduit la validité externe des résultats et impose une grande prudence dans la généralisation des effets observés [87] [104]. Cette limite plaide en faveur d'essais futurs reposant sur des populations mieux définies, des critères diagnostiques plus homogènes et des stratégies de stratification permettant d'identifier plus clairement les patients susceptibles de bénéficier d'une telle approche [112].

#### **d) Variabilité des extraits et des dosages**

La littérature clinique consacrée au safran dans les troubles de l'humeur est également limitée par une variabilité importante des extraits utilisés et des dosages administrés. Cette hétérogénéité constitue une difficulté méthodologique majeure pour la lecture critique des essais, car elle complique la comparaison directe des résultats et fragilise la portée des synthèses disponibles [114] [104].

Cette variabilité concerne d'abord la nature du produit étudié. Certaines études ont évalué des stigmates de *Crocus sativus* entiers, d'autres des extraits hydroalcooliques ou aqueux, d'autres encore des extraits standardisés commercialisés, tandis que certains travaux se sont intéressés à des constituants isolés, notamment la crocine [114]. Or, ces préparations ne sont pas strictement superposables sur le plan chimique, pharmacologique et clinique, ce qui limite la possibilité de rapprocher directement leurs résultats [114].

Les dosages administrés diffèrent également d'une étude à l'autre. Dans les essais historiques sur la dépression légère à modérée, la dose de 30 mg/jour a été fréquemment utilisée, notamment dans les comparaisons avec l'imipramine et la fluoxétine [85] [86]. D'autres travaux cités dans les revues méthodiques ont utilisé des schémas différents, incluant par exemple 100 mg/jour d'extrait hydroalcoolique dans certains essais, ce qui accentue encore l'hétérogénéité des protocoles [112]. Cette diversité rend plus difficile l'identification d'une dose optimale clairement transposable en pratique.

La question de la standardisation est particulièrement importante. Tous les essais ne décrivent pas avec le même niveau de précision la composition de l'extrait utilisé ni sa teneur en principes actifs [114]. Dès lors, un effet observé avec une préparation standardisée donnée ne peut pas être extrapolé automatiquement à l'ensemble des produits à base de safran disponibles sur le marché [114] [104]. Cette absence d'uniformité méthodologique limite la reproductibilité des résultats et fragilise leur transposition à la pratique clinique.

La variabilité des extraits et des doses complique aussi l'interprétation des méta-analyses. Lorsqu'un effet global du safran est estimé, cet effet agrège en réalité des interventions parfois assez différentes les unes des autres, ce qui augmente l'hétérogénéité clinique du corpus analysé [112]. Il devient alors difficile de déterminer si le bénéfice observé dépend surtout d'une dose particulière, d'un type d'extrait spécifique, d'un constituant majoritaire ou d'une combinaison de ces facteurs [112].

Au total, la variabilité des extraits et des dosages réduit la comparabilité entre les essais, freine la reproductibilité des résultats et empêche encore de définir avec précision quelle formulation, à quelle dose, pourrait être la plus pertinente dans les troubles de l'humeur [112] [114]. Elle souligne l'intérêt d'essais futurs reposant sur des extraits mieux caractérisés, des procédés de standardisation explicités et des schémas posologiques davantage harmonisés [114].

## 2) Tolérance et sécurité d'emploi

### a) Effets indésirables rapportés

Dans les essais cliniques disponibles, le safran apparaît globalement comme une substance bien tolérée, avec un profil d'effets indésirables le plus souvent léger à modéré [104]. Les méta-analyses consacrées à son utilisation dans les symptômes dépressifs rapportent en effet l'absence de différence significative entre le safran et le placebo, ainsi qu'entre le safran et les antidépresseurs de référence, en ce qui concerne l'incidence globale des effets indésirables [115].

Les effets indésirables rapportés dans la littérature clinique sont le plus souvent non graves et transitoires. Une revue de synthèse en texte intégral mentionne notamment comme événements les plus fréquemment observés des céphalées, des nausées, une sécheresse buccale, des vertiges, une somnolence diurne, une fatigue, une constipation ou encore une sudation [40]. Ce profil reste relativement peu spécifique et ne se distingue pas, dans les essais comparatifs, d'un bruit de fond clinique fréquemment observé dans ce type d'études [40].

Dans les essais menés chez des patients présentant des symptômes dépressifs, les événements rapportés sont restés en majorité bénins. Dans l'essai comparant le safran à l'imipramine chez des patients atteints de dépression légère à modérée, les auteurs rapportaient moins de sécheresse buccale et de sédation avec le safran qu'avec l'imipramine, ce qui suggérait une meilleure tolérance relative sur ces paramètres précis [85].

De même, dans l'essai comparant le safran à la fluoxétine, aucune différence significative de tolérance n'était mise en évidence entre les deux groupes [86].

Les essais plus récents utilisant des extraits standardisés confirment globalement cette bonne tolérance. Dans une étude randomisée de 8 semaines chez des adultes présentant des symptômes dépressifs persistants malgré un antidépresseur, l'ajout d'un extrait standardisé de safran a été associé à une réduction plus importante des événements indésirables par rapport au placebo [110]. De manière concordante, une méta-analyse plus récente comparant spécifiquement le safran aux inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine conclut que le safran pourrait être associé à moins d'effets indésirables, tout en rappelant que cette estimation reste fondée sur un nombre limité d'essais [84].

Il convient toutefois de souligner que l'interprétation de ce profil de tolérance doit rester prudente. D'une part, les essais disponibles reposent souvent sur des effectifs modestes et des durées de suivi courtes, ce qui limite la détection d'effets indésirables rares ou retardés [104] [115]. D'autre part, les modalités de recueil des événements indésirables ne sont pas toujours décrites avec le même niveau de précision selon les études, ce qui peut conduire à une sous-estimation de certains effets [104]. Enfin, la bonne tolérance observée concerne surtout des doses voisines de 28 à 30 mg/jour dans des contextes contrôlés, et ne peut être extrapolée sans réserve à l'ensemble des produits à base de safran disponibles en pratique [110].

Ainsi, les données cliniques disponibles suggèrent que le safran présente, aux doses habituellement étudiées, un profil de tolérance globalement favorable, avec des effets indésirables le plus souvent bénins et une fréquence comparable à celle observée sous placebo ou sous certains antidépresseurs [115] [84]. Néanmoins, cette impression rassurante ne dispense pas d'une interprétation prudente, compte tenu du faible recul disponible et des limites méthodologiques du corpus actuel [104].

#### **b) Précautions d'emploi et interactions médicamenteuses**

Même si le safran paraît globalement bien toléré aux doses habituellement étudiées, son utilisation ne peut pas être considérée comme dénuée de précautions. Les revues cliniques disponibles indiquent en effet que la sécurité observée concerne surtout des essais de courte durée, réalisés avec des doses généralement comprises entre 30 et 100 mg/jour, dans des contextes contrôlés [114]. En pratique, cela signifie que la prudence reste nécessaire dès lors que l'on s'éloigne de ces conditions, notamment en cas d'automédication prolongée, d'utilisation de produits peu standardisés ou d'association avec d'autres traitements [114].

Une première précaution concerne la grossesse. Une revue clinique précise que, malgré un profil globalement rassurant dans les essais chez l'adulte, le safran ne devrait pas être utilisé chez la femme enceinte en raison du caractère limité des données de sécurité disponibles pendant la grossesse [114]. Cette prudence est renforcée par des travaux cliniques et des revues en obstétrique suggérant que le safran peut influencer la maturation cervicale et la dynamique utérine en fin de grossesse, ce qui rend son usage particulièrement discutable en dehors d'un cadre médical spécifique [116] [117].

Une deuxième précaution concerne le risque potentiel d'interaction avec les traitements anticoagulants ou antiagrégants. Même si une petite étude chez des volontaires sains n'a pas montré de modification significative des paramètres de coagulation après une semaine de supplémentation [118], un cas clinique publié en 2022 a rapporté des saignements gingivaux et une épistaxis chez un patient prenant simultanément un complément de safran et du rivaroxaban ; les auteurs concluent que cette coadministration devrait être évitée en raison d'un risque possible d'interaction et de complication hémorragique [119]. En pratique, cette observation impose une prudence particulière chez les patients traités par anticoagulants ou médicaments susceptibles d'augmenter le risque de saignement [119].

Une troisième précaution peut être formulée chez les patients présentant une pression artérielle basse ou recevant un traitement antihypertenseur. Une méta-analyse consacrée à l'effet du safran sur la pression artérielle a montré une réduction modeste mais significative de la pression systolique et diastolique sous supplémentation [120]. Même si cet effet reste quantitativement limité, il suggère qu'une vigilance est justifiée chez les patients à risque d'hypotension ou exposés à une addition d'effets avec un traitement antihypertenseur [120].

Enfin, l'usage du safran doit rester prudent chez les patients recevant déjà un traitement psychotrope, non pas en raison d'interactions pharmacologiques formellement établies dans les essais, mais en raison du faible recul disponible sur les associations prolongées et de l'hétérogénéité des produits commercialisés [114]. Dans le cadre des troubles de l'humeur, il paraît donc préférable d'envisager son emploi dans une logique de complément encadré, avec recours à des préparations standardisées, plutôt que comme un produit banal dénué de surveillance.

Ainsi, les principales précautions d'emploi du safran concernent surtout la grossesse, les situations à risque hémorragique, les contextes d'hypotension ou de traitement antihypertenseur, ainsi que l'utilisation concomitante avec d'autres traitements dans un contexte de données encore limitées [114] [119] [120]. Ces réserves n'invalident pas l'intérêt potentiel du safran, mais elles rappellent qu'un produit d'origine naturelle ne doit pas être assimilé à un produit systématiquement dépourvu de risque.

### 3) Limites de transposition clinique

#### a) Validité externe des résultats

La généralisation des effets observés dans les essais cliniques à la pratique réelle doit être envisagée avec prudence. Dans le cas du safran appliqué aux troubles de l'humeur, les données disponibles reposent principalement sur des essais cliniques de courte durée, conduits sur de petits effectifs et dans des contextes de recherche encore limités, ce qui restreint l'extrapolation directe des résultats à la pratique clinique courante [104]. Les revues méthodiques soulignent ainsi le caractère encore préliminaire des données disponibles et la nécessité d'essais plus larges, multicentriques et de plus longue durée avant de pouvoir confirmer pleinement leur transposabilité clinique [104].

Une première limite de validité externe tient au fait que la plupart des essais ont porté sur des patients présentant des symptômes dépressifs légers à modérés, plutôt que sur des formes sévères, complexes ou résistantes [87]. Par conséquent, un bénéfice observé dans ces populations sélectionnées ne peut être extrapolé sans réserve à l'ensemble des patients souffrant de troubles de l'humeur, en particulier à ceux présentant une symptomatologie plus grave, une bipolarité, des comorbidités psychiatriques importantes ou un risque suicidaire élevé [87]. Cette réserve est d'autant plus importante que certaines synthèses rappellent que les populations incluses sont souvent relativement homogènes et peu représentatives de la diversité clinique rencontrée en soins courants [87].

Une deuxième limite réside dans la concentration géographique d'une partie importante des essais. Les premières études cliniques sur le safran dans la dépression ont été largement conduites en Iran, ce que les auteurs de plusieurs revues ont explicitement identifié comme un facteur limitant la généralisation des résultats à d'autres contextes sanitaires, culturels et alimentaires [104]. Cette concentration peut influencer la représentativité des participants, les habitudes de consommation, l'acceptabilité du produit, voire certaines caractéristiques de la prise en charge. Ainsi, même lorsque les résultats apparaissent cohérents, leur extrapolation à d'autres pays ou à d'autres systèmes de soins doit rester prudente [104].

La validité externe est également restreinte par le fait que les essais utilisent souvent des produits précisément sélectionnés et standardisés, alors qu'en pratique les compléments à base de safran disponibles sur le marché présentent une qualité, une composition et une standardisation variables [114]. Dès lors, les effets observés avec un extrait donné dans un protocole contrôlé ne peuvent être attribués automatiquement à tous les produits commercialisés sous l'appellation « safran » [114]. Cette difficulté de transposition entre extrait étudié et produit réellement consommé constitue une limite majeure pour l'application clinique des résultats [114].

Enfin, les essais évaluent le plus souvent le safran dans des conditions de suivi rapproché, avec des critères d'inclusion stricts, une bonne observance attendue et une surveillance clinique structurée, alors que la pratique réelle se caractérise par une plus grande variabilité des profils de patients, des usages parfois non encadrés et une observance moins maîtrisée [121] [104]. Dans ce contexte, l'efficacité et la tolérance observées en recherche clinique ne préjugent pas nécessairement du bénéfice réel en vie courante. En conséquence, les résultats disponibles doivent être considérés comme encourageants mais encore imparfaitement transposables, ce qui justifie la réalisation d'essais multicentriques, pragmatiques et conduits dans des populations plus représentatives de la pratique [104].

En ce sens, la question n'est pas seulement de savoir si le safran peut produire un effet dans un essai contrôlé, mais dans quelle mesure cet effet peut être attendu chez des patients plus divers, dans des contextes de soins ordinaires et avec des produits réellement accessibles en pratique. Cette réserve constitue l'un des principaux points de vigilance dans l'appréciation de sa place éventuelle dans les troubles de l'humeur.

#### **b) Absence de consensus fort**

Malgré des résultats cliniques globalement encourageants, les données disponibles ne permettent pas, à ce jour, de conclure à un consensus fort sur la place du safran dans la prise en charge des troubles de l'humeur. Plusieurs méta-analyses récentes rapportent en effet un bénéfice potentiel sur les symptômes dépressifs et anxieux, mais elles soulignent simultanément la nécessité d'études de plus grande ampleur, conduites sur des populations plus diverses et avec une méthodologie plus robuste avant de pouvoir valider plus fermement ces résultats [84] [94]. Cette prudence tient au fait que l'existence d'un signal d'efficacité ne suffit pas, à elle seule, à établir un accord scientifique solide sur l'usage clinique d'une substance.

Cette absence de consensus fort apparaît également dans les textes d'orientation clinique. Les recommandations conjointes de la World Federation of Societies of Biological Psychiatry et du Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments ne placent pas le safran parmi les interventions faisant l'objet de la recommandation la plus forte ; elles le classent comme une option à soutien positif, mais seulement provisionnel dans la dépression unipolaire, en soulignant que les problèmes de qualité, de standardisation et l'hétérogénéité méthodologique des études limitent la confiance pouvant être accordée à ces agents [122]. Cette formulation est importante : elle ne traduit pas une absence totale d'intérêt, mais bien un niveau de validation encore insuffisant pour parler d'un consensus fort comparable à celui qui existe pour les traitements conventionnels.

Des évaluations réglementaires ou para-réglementaires vont dans le même sens. Dans son évaluation d'une allégation de santé portant sur l'extrait de safran affron® et l'augmentation de l'humeur positive, l'Autorité européenne de sécurité des aliments a conclu que les éléments fournis étaient insuffisants pour établir une relation de cause à effet [123]. Même si cette évaluation ne porte pas exactement sur le traitement d'un trouble dépressif caractérisé, elle illustre bien le fait que les autorités d'expertise ne considèrent pas encore les preuves disponibles comme suffisamment convergentes pour soutenir une affirmation forte.

Enfin, des travaux récents continuent de rappeler que la littérature reste marquée par des petits effectifs, des durées de suivi courtes, une variabilité des extraits et parfois d'importantes réponses au placebo, autant d'éléments qui freinent la consolidation d'un consensus clinique [94] [7]. Ainsi, il paraît plus juste de considérer que le safran bénéficie aujourd'hui d'un intérêt croissant et d'un niveau de preuve prometteur mais encore intermédiaire, plutôt que d'une reconnaissance pleinement stabilisée dans le champ des troubles de l'humeur [84] [122].

### **c) Risque de surinterprétation**

Les résultats actuellement disponibles sur le safran dans les troubles de l'humeur exposent à un risque de surinterprétation, dans la mesure où des données globalement encourageantes peuvent être perçues, à tort, comme une preuve thérapeutique pleinement établie. Or, plusieurs revues systématiques rappellent que les effets observés doivent être replacés dans un contexte méthodologique marqué par des effectifs modestes, des durées de suivi courtes, une concentration géographique des essais et une hétérogénéité des formulations, ce qui limite la solidité des conclusions [7] [104].

Ce risque de surinterprétation concerne d'abord la lecture des essais comparatifs. Le fait que plusieurs études n'aient pas retrouvé de différence statistiquement significative entre le safran et certains antidépresseurs de référence ne signifie pas, à lui seul, que le safran puisse être considéré comme équivalent à ces traitements [84]. En l'absence de véritables essais de non-infériorité ou d'équivalence, correctement dimensionnés, l'interprétation la plus rigoureuse consiste à dire que les résultats sont proches dans les conditions étudiées, et non que les deux approches sont interchangeable en pratique clinique [84].

Le risque de surinterprétation est également renforcé par l'importance de la réponse au placebo dans les troubles dépressifs. La dépression est une affection connue pour présenter une réponse placebo substantielle dans les essais cliniques, avec des taux moyens historiquement estimés autour de 30 à 40 % dans les essais antidépresseurs [124]. Cette caractéristique méthodologique impose une grande prudence dans l'analyse des résultats,

car une amélioration observée dans un essai de courte durée ne reflète pas nécessairement un effet pharmacologique spécifique d'ampleur élevée [124]. Dans le cas du safran, cette question a été rappelée explicitement dans un essai récent de trois mois, dont les auteurs ont souligné l'existence de réponses placebo importantes, devant être prises en compte dans l'interprétation des bénéfices observés [94].

Un autre facteur de surinterprétation réside dans la tendance à extrapoler des résultats obtenus sur des symptômes légers à modérés à l'ensemble des troubles de l'humeur. Or, la majorité des essais disponibles concernent des formes peu sévères ou des tableaux subcliniques, ce qui ne permet pas de conclure avec le même degré de confiance pour les dépressions sévères, les situations complexes ou les troubles bipolaires [7] [104]. De la même manière, une amélioration de certains symptômes associés, comme le sommeil, l'anxiété ou le stress, ne doit pas être automatiquement interprétée comme la preuve d'un effet antidépresseur global pleinement démontré [104].

Enfin, le risque de surinterprétation est accentué par le biais de publication potentiellement présent dans ce champ de recherche. La méta-analyse de Marx et al. a mis en évidence, par le test de régression d'Egger, des éléments en faveur d'un biais de publication dans les études disponibles sur le safran et les symptômes dépressifs ou anxieux [91]. Cela signifie que les résultats publiés pourraient surestimer l'ampleur réelle de l'effet si les études négatives ou peu concluantes sont moins fréquemment rapportées [91].

Ainsi, les données actuelles justifient un intérêt scientifique réel pour le safran, mais non une adhésion excessive ou prématurée à son usage comme solution thérapeutique pleinement validée [7] [84]. En pratique, il paraît plus juste de considérer les résultats disponibles comme des signaux cliniques prometteurs mais encore fragiles, qui nécessitent une confirmation par des essais plus robustes avant d'être traduits en conclusions thérapeutiques fortes [104] [94].

## **VII. Enjeux de qualité, de formulation et de réglementation**

### **1. Importance de la standardisation des extraits**

La standardisation des extraits constitue un enjeu central dans l'évaluation du safran dans les troubles de l'humeur, car elle conditionne directement la comparabilité des essais et la reproductibilité des résultats [19] [114]. Les propriétés biologiques du safran sont principalement attribuées à plusieurs constituants, notamment les crocines, la crocétine, la picrocrocine et le safranal, dont les teneurs peuvent varier selon l'origine botanique, les conditions de culture, les procédés de séchage, les modalités de stockage et les méthodes

d'extraction [114] [25]. Cette variabilité complique l'interprétation des études lorsque la composition exacte des préparations n'est pas clairement définie [114].

Sur le plan du contrôle qualité de la matière première, la référence analytique la plus souvent mobilisée est la norme ISO 3632, qui classe le safran selon plusieurs critères, notamment le pouvoir colorant, le pouvoir amer, le pouvoir aromatique et l'humidité [25] [31]. Cette normalisation est utile pour le contrôle de qualité commercial du safran, mais elle ne suffit pas, à elle seule, à garantir l'équivalence pharmacologique entre les extraits utilisés dans les essais cliniques [31]. Un safran conforme à un standard de qualité alimentaire n'est donc pas nécessairement interchangeable avec un extrait précisément caractérisé dans une étude portant sur les troubles de l'humeur [31].

La standardisation est également indispensable pour assurer la reproductibilité scientifique. Au-delà de la variabilité liée à la matière première, des travaux analytiques récents insistent sur l'existence d'hétérogénéités entre producteurs et entre lots, exposant à des différences significatives de profils bioactifs [19] [18]. Dans cette perspective, plusieurs auteurs soulignent la nécessité d'une standardisation reposant sur la quantification précise des principaux marqueurs chimiques, notamment les crocines et la picrocrocine, à l'aide de méthodes analytiques adaptées, afin d'obtenir des extraits plus stables et plus comparables entre les études [19].

Au-delà de la seule comparabilité scientifique, cette exigence s'inscrit également dans une logique méthodologique plus générale. Dans l'Union européenne, l'évaluation des substances végétales médicinales suppose une définition précise de la préparation utilisée, de ses caractéristiques et de ses conditions d'emploi [125]. Même si le safran ne dispose pas d'un statut équivalent à celui d'un médicament végétal validé dans les troubles de l'humeur, cette approche rappelle qu'aucune évaluation clinique rigoureuse ne peut être conduite sans une caractérisation claire du produit étudié [125].

Ainsi, la standardisation des extraits ne constitue pas un simple raffinement technique, mais une condition méthodologique fondamentale pour apprécier rigoureusement l'intérêt thérapeutique du safran [19] [114]. Sans définition claire de l'extrait utilisé, de sa teneur en constituants actifs et de sa stabilité, il devient difficile de comparer les études entre elles, de reproduire les résultats et d'envisager une éventuelle intégration du safran dans une démarche thérapeutique crédible [19] [18].

## 2) Variabilité des formulations disponibles

Au-delà de la standardisation des extraits, un autre enjeu important concerne la variabilité des formulations disponibles. En effet, les produits à base de safran utilisés dans les études cliniques ou commercialisés en pratique ne correspondent pas à une forme unique. Ils peuvent relever de stigmates bruts, d'extraits secs, d'extraits hydroalcooliques ou aqueux, de préparations standardisées commercialisées, voire de formulations centrées sur un ou plusieurs constituants isolés, comme la crocine [114]. Cette diversité complique l'interprétation globale de la littérature, car des formulations différentes ne sont pas nécessairement superposables sur le plan pharmacologique ni sur le plan clinique [114] [104].

La variabilité concerne également la forme galénique. Selon les études et les produits disponibles, le safran peut être administré sous forme de gélules, de comprimés, de poudre encapsulée, d'extrait liquide ou d'autres préparations [114] [104]. Cette diversité n'est pas anodine, car la formulation galénique peut influencer la stabilité du produit, la libération des constituants actifs, leur biodisponibilité et, in fine, l'effet clinique observé [18].

Ainsi, la variabilité des formulations disponibles constitue une limite importante à la lecture des données cliniques. Elle rappelle que l'expression « produit à base de safran » recouvre en réalité des préparations potentiellement très différentes en termes de composition, de galénique, de stabilité et de présentation [114] [18]. Cette hétérogénéité renforce la nécessité, dans les futurs travaux, de décrire avec précision la formulation étudiée avant toute comparaison rigoureuse des résultats [104] [126].

## 3) Formes disponibles en officine et limites de transposition à la pratique

En pratique officinale, le safran n'est pas principalement proposé sous la forme d'un médicament disposant d'une indication psychiatrique validée, mais surtout sous celle de compléments alimentaires ou de produits de conseil orientés vers l'humeur, le stress ou le bien-être émotionnel [127] [128]. En France, *Crocus sativus* L. (stigmate) figure à la fois dans la liste des plantes médicinales pouvant être dispensées sous certaines formes, notamment en l'état et en poudre [129], et dans la liste des plantes autorisées dans les compléments alimentaires, sous réserve du respect du cadre réglementaire applicable [127]. Cette situation explique qu'en officine, le safran soit surtout rencontré dans un cadre de conseil nutraceutique, et non comme traitement codifié des troubles de l'humeur.

Les formes effectivement rencontrées en officine sont elles-mêmes variées. Il existe des produits associant le safran à certaines vitamines sous forme de gélules, comme Nat & Form

Safran, présenté pour l'humeur, le stress et la concentration [130], ou encore des produits en gummies, comme ArkoGummies Humeur Positive Safran, positionnés sur l'équilibre émotionnel et la bonne humeur [131]. À côté de ces références, on trouve aussi des formules associées comme par exemple PiLeJe Melioran Humeur / Regul, qui associe safran et rhodiole dans une logique de soutien de l'humeur et d'adaptation au stress et à la surcharge émotionnelle [132]. Ces exemples montrent concrètement que, derrière une même référence au safran, les produits disponibles en officine ne correspondent pas à une formulation unique.

Cette diversité contraste avec les essais cliniques, qui évaluent le plus souvent un extrait précis, dans une formulation bien définie, à une dose contrôlée et dans un cadre méthodologique strict [133]. Or, les travaux de synthèse soulignent déjà que les études n'emploient pas toutes les mêmes préparations ni les mêmes niveaux de standardisation, ce qui limite la comparaison entre elles [133]. Dès lors, un bénéfice observé avec un extrait standardisé particulier ne peut pas être attribué automatiquement à l'ensemble des produits disponibles en officine, qu'il s'agisse d'une gélule de safran seul, d'une gomme, ou d'une association avec d'autres actifs.

Enfin, la pratique officinale se caractérise par une grande variabilité des profils de patients, des attentes et des associations thérapeutiques, très différente des conditions contrôlées des essais [133]. Le pharmacien peut donc être amené à conseiller un produit à base de safran chez des patients polymédiqués, présentant des symptômes mal caractérisés ou recherchant un effet rapide, alors que les essais ont surtout porté sur des populations sélectionnées, des suivis courts et des extraits standardisés [133]. En conséquence, la place du safran en officine paraît surtout relever, à ce jour, d'un conseil prudent et contextualisé, fondé sur la qualité du produit, la lisibilité de sa composition et les limites du niveau de preuve, plutôt que d'une recommandation thérapeutique forte.

Cette limite de transposition confère au pharmacien d'officine un rôle particulièrement important : non pas valider implicitement tous les produits à base de safran au nom de données cliniques encore partielles, mais aider à distinguer ce qui relève d'un conseil prudent, contextualisé et raisonnable de ce qui relèverait d'une extrapolation excessive du niveau de preuve disponible.

#### 4) Encadrement réglementaire des produits à base de safran

L'encadrement réglementaire des produits à base de safran dépend avant tout de leur statut juridique. En pratique, un produit contenant du safran peut relever soit du médicament à base de plantes, soit du complément alimentaire, avec des conséquences très différentes en

matière d'évaluation, d'allégations autorisées et de niveau de preuve attendu [134] [127]. Dans l'Union européenne, les médicaments à base de plantes relèvent du cadre harmonisé des herbal medicinal products, notamment structuré autour de la directive 2004/24/CE, qui a introduit une procédure simplifiée d'enregistrement pour les médicaments traditionnels à base de plantes [134] [135].

Dans ce cadre, l'Agence européenne des médicaments (EMA), par l'intermédiaire du Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC), élabore des monographies européennes qui précisent, pour une substance végétale donnée, les usages reconnus, les données de sécurité et les conditions d'emploi [134]. L'EMA indique que ces monographies constituent la base des informations nécessaires à l'utilisation d'un médicament contenant une substance végétale ou une préparation végétale spécifique, et qu'elles peuvent être utilisées comme matériau de référence pour les demandes d'autorisation ou d'enregistrement traditionnel [134]. Or, à la date consultée, la liste des monographies européennes publiée par l'EMA ne comporte pas d'entrée pour *Crocus sativus* [125]. Cela signifie qu'en l'état actuel, le safran ne bénéficie pas, au niveau européen, d'un cadre harmonisé comparable à celui de nombreuses autres plantes médicinales disposant d'une monographie HMPC [134].

En parallèle, le safran peut être commercialisé en France dans le champ des compléments alimentaires [127]. Le cadre général de ces produits relève de la directive 2002/46/CE, transposée en droit français notamment par le décret du 20 mars 2006 ; l'Anses rappelle à ce titre que la mise sur le marché des compléments alimentaires est régie par cette directive et par des dispositions nationales complémentaires [136]. Pour les plantes, l'arrêté du 24 juin 2014 fixe en France la liste des plantes autorisées dans les compléments alimentaires ainsi que les conditions de leur emploi [127]. Dans cette liste, *Crocus sativus* L. apparaît bien comme plante autorisée, avec le stigmate comme partie utilisable [127].

Ce positionnement réglementaire emporte des conséquences importantes. Le complément alimentaire est juridiquement une denrée alimentaire destinée à compléter le régime alimentaire normal, et non un médicament [137]. Dès lors, les produits à base de safran vendus sous ce statut ne peuvent pas revendiquer une indication thérapeutique de traitement d'un trouble dépressif caractérisé au même titre qu'un médicament [127]. Par ailleurs, l'arrêté du 24 juin 2014 précise explicitement que ne peuvent notamment pas entrer dans la fabrication des compléments alimentaires les préparations de plantes pour lesquelles un usage médical bien établi a été identifié par le HMPC dans les conditions de cet usage [127]. Cette frontière réglementaire souligne qu'un même végétal ne peut pas être mobilisé indistinctement dans le champ alimentaire et dans le champ médicamenteux sans considération du cadre applicable.

En pratique, l'encadrement réglementaire du safran demeure donc fragmenté. D'un côté, il existe un cadre européen structuré pour les médicaments à base de plantes, fondé sur les monographies et la distinction entre well-established use et traditional use [125]. De l'autre, le safran circule surtout, en officine et en pharmacie en ligne, sous forme de compléments alimentaires relevant d'un cadre plus nutritionnel ou physiologique [127] [137]. Cette situation contribue à expliquer l'écart entre les données cliniques exploratoires disponibles et le niveau de reconnaissance réglementaire réellement atteint par les produits à base de safran dans le domaine des troubles de l'humeur [125] [137].

Ainsi, l'encadrement réglementaire des produits à base de safran reflète l'état actuel des connaissances : un intérêt scientifique et commercial réel, mais une absence de validation réglementaire forte dans le champ psychiatrique [125]. En conséquence, les produits disponibles sur le marché doivent être analysés avec attention selon leur statut, leur formulation et le type d'allégation associé, sans assimiler automatiquement un complément alimentaire contenant du safran à un médicament à base de plantes bénéficiant d'un usage médical bien établi [127] [137].

## **VIII. Le pharmacien d'officine face au safran dans les troubles de l'humeur**

### **1) Analyse de la demande du patient à l'officine**

À l'officine, la demande relative au safran dans les troubles de l'humeur s'inscrit le plus souvent dans un registre de plainte fonctionnelle plutôt que dans celui d'une pathologie déjà médicalement caractérisée. Le patient évoque volontiers une nervosité, une baisse de moral, un stress persistant, une fatigue psychique, des troubles du sommeil ou une sensation de découragement, sans toujours employer spontanément le vocabulaire de la dépression ou de l'anxiété. Cette présentation est d'autant plus fréquente que les produits à base de safran disponibles en pratique sont majoritairement positionnés comme des compléments alimentaires contribuant à « l'équilibre émotionnel », à la relaxation ou au maintien d'une humeur positive [138]. Dès lors, l'analyse de la demande par le pharmacien constitue une étape essentielle pour distinguer une recherche de soutien ponctuel d'une situation pouvant relever d'un trouble de l'humeur nécessitant une évaluation médicale.

Cette première analyse repose d'abord sur la caractérisation de la plainte. Le pharmacien doit préciser la nature exacte des symptômes rapportés, leur ancienneté, leur fréquence, leur intensité, leur retentissement sur la vie quotidienne ainsi que l'existence de signes associés. En effet, l'épisode dépressif caractérisé ne se confond ni avec une tristesse passagère ni

avec des symptômes dépressifs isolés ou transitoires ; il associe des symptômes caractéristiques évoluant depuis au moins deux semaines, avec un retentissement significatif sur le fonctionnement personnel, social ou professionnel **[139]**. Dans cette perspective, l'entretien officinal ne vise pas à poser un diagnostic, mais à apprécier si la demande du patient paraît compatible avec une simple plainte de mal-être ou si elle doit faire évoquer une situation plus structurée, justifiant une orientation.

L'analyse de la demande doit ensuite tenir compte de la sévérité potentielle de la situation. Certaines manifestations doivent immédiatement alerter : idées suicidaires, désespoir marqué, isolement important, incapacité à maintenir les activités quotidiennes, symptômes psychotiques, ou encore altération majeure du fonctionnement. Les ressources institutionnelles rappellent qu'un épisode dépressif sévère peut comporter des idées suicidaires, voire des symptômes psychotiques, et que les patients présentant un risque suicidaire ou des critères de gravité doivent être orientés sans délai vers un psychiatre ou une structure spécialisée ; en cas d'urgence, le recours au 3114 est recommandé **[139]** **[140]** **[141]**. Ainsi, avant même d'envisager la place éventuelle d'un produit à base de safran, le pharmacien doit rechercher les signaux d'alerte et hiérarchiser la demande selon son degré d'urgence.

Par ailleurs, l'entretien officinal doit intégrer l'attente réelle du patient. Certains recherchent une solution "naturelle" pour un mal-être léger, d'autres souhaitent éviter un traitement psychotrope, d'autres encore sollicitent un conseil pour améliorer le sommeil, la fatigue ou la tension émotionnelle. Dans ce contexte, le pharmacien doit clarifier si la demande porte sur un inconfort transitoire, sur des symptômes durables déjà explorés médicalement, ou sur une souffrance psychique plus profonde. Cette démarche est cohérente avec le rôle aujourd'hui reconnu au pharmacien dans l'accompagnement en santé mentale : à l'officine, des outils de repérage peuvent contribuer à identifier des troubles anxieux ou dépressifs, tandis que l'échange permet également de dispenser des conseils d'hygiène de vie tout en repérant les fragilités du patient **[142]**. L'analyse de la demande ne se réduit donc pas à une logique de délivrance de produit ; elle s'inscrit dans une démarche de tri, d'écoute et d'orientation.

Enfin, cette évaluation doit être complétée par un recueil du contexte thérapeutique. La présence de traitements en cours, notamment psychotropes, anticoagulants ou autres thérapeutiques chroniques, les antécédents psychiatriques, l'existence d'un suivi médical, ainsi que les situations particulières comme la grossesse ou certaines comorbidités, sont autant d'éléments susceptibles de modifier la pertinence du conseil. Le pharmacien doit également apprécier le degré d'autonomie du patient, son niveau de compréhension de sa situation, ainsi que son adhésion éventuelle à un suivi médical ou psychologique.

En pratique, l'analyse de la demande à l'officine constitue donc une étape charnière : elle permet de replacer l'éventuelle demande de safran dans une lecture clinique minimale, afin de distinguer une plainte fonctionnelle d'une situation pouvant justifier une orientation médicale [138] [139] [142].

## 2) Place du safran dans l'accompagnement pharmaceutique

Dans le cadre officinal, le safran ne saurait être envisagé comme un substitut à une prise en charge médicale des troubles de l'humeur, mais peut trouver une place dans une logique d'accompagnement pharmaceutique complémentaire chez certains patients présentant une plainte de mal-être léger, de stress ou de baisse de moral, et recherchant une solution perçue comme plus naturelle. Cette place doit toutefois être pensée dans les limites du statut des produits concernés, qui relèvent le plus souvent du champ des compléments alimentaires et non de celui d'un médicament disposant d'une indication psychiatrique validée. En pratique, les produits à base de safran disponibles en officine ou en parapharmacie sont généralement positionnés sur l'équilibre émotionnel, la relaxation ou le maintien d'une humeur positive, ce qui inscrit leur usage dans une démarche de conseil et de soutien plutôt que dans une logique de traitement spécifique d'un trouble psychiatrique constitué [128].

Dans cette perspective, la place du pharmacien consiste d'abord à recontextualiser la demande du patient. Le conseil autour du safran peut s'intégrer à un échange plus large sur l'hygiène de vie, le sommeil, la gestion du stress, l'activité physique, la régularité des rythmes et, plus généralement, sur les facteurs susceptibles d'influencer l'état émotionnel. Cette approche rejoint les recommandations de la HAS, qui rappellent que la prise en charge de premier recours des symptômes dépressifs repose sur une évaluation globale et graduée, dans laquelle les approches non médicamenteuses occupent une place importante [143]. Le pharmacien peut ainsi contribuer à un accompagnement de premier niveau, à condition de situer correctement la demande et de ne pas présenter le safran comme une réponse suffisante lorsqu'un trouble plus structuré est suspecté [144].

Le safran peut également avoir une place dans le dialogue thérapeutique avec des patients déjà suivis, notamment lorsqu'ils expriment une réticence à l'égard des psychotropes, une préférence pour des approches complémentaires, ou une volonté de disposer d'un soutien additionnel dans des périodes de vulnérabilité émotionnelle. Dans ce cadre, le rôle du pharmacien n'est pas de valider une efficacité clinique équivalente aux traitements de référence, mais d'aider le patient à situer correctement le produit demandé, au regard de sa situation, des traitements associés et des objectifs réalistes pouvant être attendus.

Par ailleurs, l'accompagnement pharmaceutique autour du safran implique un devoir de sécurisation. Même si le produit est souvent perçu comme naturel et donc implicitement inoffensif, l'Anses rappelle que les compléments alimentaires font l'objet d'une nutrivigilance, précisément parce qu'ils peuvent être associés à des effets indésirables ou à des mésusages [145]. Le conseil officinal doit donc rester prudent, informatif et proportionné, en tenant compte du contexte clinique, des traitements concomitants et de la nécessité d'une réévaluation si les symptômes persistent ou s'aggravent.

Ainsi, dans l'accompagnement pharmaceutique, le safran peut être envisagé comme un support de conseil dans certaines situations limitées, à condition d'être intégré à une approche plus large, centrée sur l'écoute, la contextualisation de la demande et la sécurisation de son usage.

### 3) Enjeux déontologiques et professionnels dans la prise en charge des troubles de l'humeur

La prise en charge officinale des troubles de l'humeur soulève d'abord un enjeu de juste positionnement professionnel. Le pharmacien est un professionnel de santé de proximité, facilement accessible, pouvant jouer un rôle de repérage, d'écoute, d'information et d'orientation en santé mentale ; toutefois, cette proximité ne l'autorise pas à se substituer au médecin dans l'évaluation diagnostique ou dans la conduite d'une prise en charge psychiatrique structurée [142] [143]. Dans ce contexte, l'enjeu déontologique consiste à trouver un équilibre entre disponibilité, qualité du conseil et respect des limites propres à l'exercice officinal.

Cet équilibre repose notamment sur le fait que le pharmacien doit s'abstenir de formuler un diagnostic sur la maladie au traitement de laquelle il est appelé à collaborer [146]. Appliqué aux troubles de l'humeur, ce principe interdit d'assimiler trop rapidement une plainte de tristesse, de stress, de fatigue psychique ou d'irritabilité à une dépression caractérisée, à un trouble anxieux ou à un trouble bipolaire. Son rôle est plutôt d'identifier les éléments préoccupants, d'apprécier le niveau de gravité apparent et d'orienter si nécessaire, sans franchir la frontière entre conseil pharmaceutique et diagnostic médical [142] [147].

Un second enjeu réside dans le devoir d'orientation. Le code de déontologie prévoit que, lorsque cela est nécessaire, le pharmacien incite les personnes qui ont recours à son art à consulter un autre professionnel de santé qualifié [148]. Cette exigence prend une importance particulière dans les troubles de l'humeur, domaine dans lequel certaines situations relèvent d'une intervention médicale rapide : aggravation marquée de l'état psychique, altération du fonctionnement quotidien, risque suicidaire, symptômes

psychotiques ou suspicion de trouble sévère. Les recommandations de la HAS sur la dépression de l'adulte rappellent en effet que certaines formes nécessitent une prise en charge urgente ou spécialisée, notamment lorsqu'existe un scénario suicidaire construit ou une forme sévère associée à des symptômes psychotiques **[143] [149]**. Le pharmacien doit donc savoir reconnaître le moment où le conseil atteint sa limite et où l'orientation devient prioritaire.

La prise en charge officinale comporte également un enjeu de protection du patient contre la banalisation ou la médicalisation abusive. Le code de déontologie précise que le pharmacien doit veiller à ne jamais favoriser, par ses conseils ou par ses actes, des pratiques contraires à la préservation de la santé publique, et qu'il doit contribuer à la lutte contre le charlatanisme **[150]**. Dans le champ des troubles de l'humeur, cela signifie qu'il ne peut ni entretenir des promesses excessives autour d'un produit présenté comme naturel, ni laisser croire qu'un complément alimentaire à base de safran constituerait à lui seul une réponse suffisante à une souffrance psychique possiblement significative. Le pharmacien doit donc maintenir un discours mesuré, loyal et proportionné, en cohérence avec le niveau réel de reconnaissance scientifique et réglementaire des produits conseillés **[150]**.

La dimension déontologique implique aussi le respect de la confidentialité. Le secret professionnel s'impose au pharmacien pour tout ce qui lui est confié, vu, entendu ou compris dans l'exercice de sa profession **[151]**. En outre, l'officine doit permettre la tenue d'une conversation à l'abri des tiers et prévoir un espace de confidentialité adapté au dialogue avec le patient **[152]**. Ces exigences prennent une résonance particulière dans le domaine de la santé mentale, où la parole du patient peut être entravée par la honte, la peur du jugement ou la difficulté à verbaliser sa souffrance.

Enfin, la responsabilité professionnelle du pharmacien s'exerce dans la qualité même de l'information délivrée. Il doit assurer la mise à disposition des conseils nécessaires au bon usage des produits de santé et, dans le domaine de ses compétences, participer au soutien apporté au patient **[153]**. Dans le cas du safran, cela implique d'expliquer clairement le statut du produit, ses limites, l'absence d'indication psychiatrique validée, ainsi que la nécessité d'un avis médical lorsque la plainte dépasse le cadre d'un inconfort psychique léger. Ainsi, les enjeux déontologiques et professionnels tiennent moins à la délivrance d'un produit qu'au discernement, à la loyauté du conseil, au respect des limites de compétence et à la pertinence de l'orientation assurée par le pharmacien d'officine **[142] [143] [153]**.

## CONCLUSION

Le safran, issu des stigmates de *Crocus sativus* L., occupe une place singulière à l'interface entre tradition, naturalité et recherche contemporaine. Longtemps utilisé pour ses propriétés culinaires, symboliques et médicinales, il suscite aujourd'hui un intérêt renouvelé dans le champ des troubles de l'humeur, à la faveur de travaux pharmacologiques, précliniques et cliniques suggérant un effet potentiel sur certains symptômes dépressifs, anxieux ou associés. Cette évolution illustre le mouvement plus large par lequel certaines substances naturelles, longtemps inscrites dans les médecines traditionnelles, font l'objet d'une réévaluation à la lumière des exigences de la pharmacologie moderne et de la médecine fondée sur les preuves.

L'analyse des données disponibles montre que l'intérêt du safran ne repose pas uniquement sur un engouement empirique ou commercial. Sa composition chimique, dominée notamment par les crocines, la crocétine, la picrocrocine et le safranal, ainsi que les mécanismes proposés en pharmacodynamie, confèrent à cette substance une plausibilité biologique réelle. Les effets évoqués sur la modulation de certains neurotransmetteurs, le stress oxydatif, l'inflammation et la neuroprotection contribuent à expliquer pourquoi le safran a pu être exploré dans le domaine des troubles de l'humeur. Les données cliniques, quant à elles, apportent des résultats globalement encourageants, en particulier dans des tableaux de symptomatologie légère à modérée, ainsi que sur certains symptômes associés comme le stress, le sommeil ou la qualité de vie.

Pour autant, l'étude critique de cette littérature conduit à une appréciation nécessairement nuancée. Les essais publiés restent marqués par plusieurs limites récurrentes : effectifs souvent modestes, durées de suivi courtes, hétérogénéité des populations étudiées, variabilité des extraits et des dosages, ainsi qu'un niveau de standardisation inégal selon les formulations utilisées. À cela s'ajoutent des difficultés de transposition à la pratique courante, liées à la diversité des produits disponibles, à leur statut souvent non médicamenteux, ainsi qu'à l'absence de validation réglementaire forte dans le champ psychiatrique. Ainsi, si le safran peut être considéré comme une piste d'intérêt, il ne peut, en l'état actuel des connaissances, être assimilé à une thérapeutique pleinement établie dans la prise en charge des troubles de l'humeur.

La réponse à la problématique de cette thèse doit donc être formulée avec mesure. Le safran peut être considéré comme une **option potentiellement pertinente**, non pas au sens d'un traitement de référence ou d'une réponse suffisante à lui seul, mais comme un produit présentant une cohérence pharmacologique, des résultats cliniques préliminaires favorables et un intérêt possible dans certaines situations sélectionnées. Cette pertinence demeure

toutefois **conditionnelle**, car elle dépend étroitement de la qualité des extraits, du contexte d'utilisation, du profil du patient et du maintien d'une lecture critique du niveau de preuve disponible. Autrement dit, l'intérêt actuel du safran réside moins dans une consécration thérapeutique déjà acquise que dans une position intermédiaire, entre plausibilité pharmacologique, signaux cliniques encourageants et insuffisance persistante du niveau de preuve. C'est précisément cette position intermédiaire qui justifie, à la fois, l'intérêt scientifique qu'il suscite et la prudence qui doit entourer son intégration dans la pratique officinale.

Dans cette perspective, le pharmacien d'officine occupe une place importante. Sa proximité avec les patients, la fréquence des demandes portant sur le stress, le sommeil, la baisse de moral ou le mal-être diffus, ainsi que la présence de produits à base de safran dans l'offre officinale, lui confèrent un rôle particulier d'écoute, de tri, d'information et d'orientation. Toutefois, cette place ne peut s'exercer qu'à la condition de respecter les limites du conseil officinal, de ne pas médicaliser abusivement un complément alimentaire et de savoir reconnaître les situations qui relèvent d'une évaluation médicale ou psychiatrique. Le safran peut ainsi trouver une place dans l'accompagnement pharmaceutique, mais seulement dans un cadre prudent, raisonné et clairement distinct d'une prise en charge spécialisée des troubles de l'humeur.

Enfin, cette thèse met en évidence un enjeu plus large, qui dépasse le seul cas du safran : celui de la place que les produits naturels peuvent légitimement occuper dans le champ de la santé mentale. Entre attentes sociétales, recherche d'alternatives perçues comme plus douces, intérêt scientifique réel et exigence de validation rigoureuse, le safran constitue un exemple particulièrement révélateur des tensions contemporaines entre tradition d'usage et preuve clinique. Son avenir dans ce domaine dépendra de la capacité de la recherche à produire des données plus robustes, de la qualité de la standardisation des préparations, ainsi que de l'articulation entre innovation, encadrement réglementaire et pratique professionnelle. À ce stade, le safran ne saurait être ni disqualifié d'emblée, ni consacré prématurément : il doit être envisagé comme un objet thérapeutique prometteur, encore incomplètement validé, dont l'intérêt appelle autant de curiosité scientifique que de prudence clinique.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Kazemi-Shahandashti SS, Mann L, El-nagish A, Harpke D, Nemati Z, Usadel B, et al. Ancient Artworks and Crocus Genetics Both Support Saffron's Origin in Early Greece. *Front Plant Sci.* 25 févr 2022;13:834416. doi:10.3389/fpls.2022.834416 PubMed PMID: 35283878; PubMed Central PMCID: PMC8913524.
2. Q421232, Vial: 159499954, n84179614 L, J9u: 987007555373305171, WorldCat. Fichier:Cueilleuse de safran, fresque, Akrotiri, Grèce.jpg — Wikipédia [Internet]. [cité 18 avr 2026]. Disponible sur: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Cueilleuse\\_de\\_safran,\\_fresque,\\_Akrotiri,\\_Gr%C3%A8ce.jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Cueilleuse_de_safran,_fresque,_Akrotiri,_Gr%C3%A8ce.jpg)
3. Srivastava R, Ahmed H, Dixit RK, Dharamveer, Saraf SA. Crocus sativus L.: A comprehensive review. *Pharmacogn Rev.* 2010;4(8):200-8. doi:10.4103/0973-7847.70919 PubMed PMID: 22228962; PubMed Central PMCID: PMC3249922.
4. Cardone L, Castronuovo D, Perniola M, Cicco N, Candido V. Saffron (*Crocus sativus* L.), the king of spices: An overview. *Sci Hortic.* 15 oct 2020;272:109560. doi:10.1016/j.scienta.2020.109560
5. Siddiqui MJ, Saleh MSM, Basharuddin SNBB, Zamri SHB, Mohd Najib MH bin, Che Ibrahim MZ bin, et al. Saffron (*Crocus sativus* L.): As an Antidepressant. *J Pharm Bioallied Sci.* 2018;10(4):173-80. doi:10.4103/JPBS.JPBS\_83\_18 PubMed PMID: 30568374; PubMed Central PMCID: PMC6266642.
6. Butnariu M, Quispe C, Herrera-Bravo J, Sharifi-Rad J, Singh L, Aborehab NM, et al. The Pharmacological Activities of Crocus sativus L.: A Review Based on the Mechanisms and Therapeutic Opportunities of its Phytoconstituents. *Oxid Med Cell Longev.* 14 févr 2022;2022:8214821. doi:10.1155/2022/8214821 PubMed PMID: 35198096; PubMed Central PMCID: PMC8860555.
7. Hausenblas HA, Saha D, Dubyak PJ, Anton SD. Saffron (*Crocus sativus* L.) and major depressive disorder: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Integr Med.* nov 2013;11(6):377-83. doi:10.3736/jintegrmed2013056 PubMed PMID: 24299602; PubMed Central PMCID: PMC4643654.
8. Anaeigoudari F, Anaeigoudari A, Kheirkhah-Vakilabad A. A review of therapeutic impacts of saffron (*Crocus sativus* L.) and its constituents. *Physiol Rep.* 3 août 2023;11(15):e15785. doi:10.14814/phy2.15785 PubMed PMID: 37537722; PubMed Central PMCID: PMC10400758.
9. Plants of the World Online [Internet]. [cité 10 mars 2026]. *Crocus sativus* L. | Plants of the World Online | Kew Science. Disponible sur: <http://powo.science.kew.org/taxon/urn:lsid:ipni.org:names:436688-1>
10. Saffron | Description, Cultivation, Processing, History, & Uses | Britannica [Internet]. 2026 [cité 10 mars 2026]. Disponible sur: <https://www.britannica.com/topic/saffron>
11. Saxena RB. Botany, Taxonomy and Cytology of Crocus sativus series. *Ayu.* 2010;31(3):374-81. doi:10.4103/0974-8520.77153 PubMed PMID: 22131743; PubMed Central PMCID: PMC3221075.
12. Kumar A, Devi M, Kumar R, Kumar S. Introduction of high-value Crocus sativus (saffron) cultivation in non-traditional regions of India through ecological modelling. *Sci Rep.* 13 juill 2022;12:11925. doi:10.1038/s41598-022-15907-y PubMed PMID: 35831447; PubMed Central PMCID: PMC9279281.

13. Gohari AR, Saeidnia S, Mahmoodabadi MK. An overview on saffron, phytochemicals, and medicinal properties. *Pharmacogn Rev.* 2013;7(13):61-6. doi:10.4103/0973-7847.112850 PubMed PMID: 23922458; PubMed Central PMCID: PMC3731881.
14. Semailles [Internet]. [cité 10 mars 2026]. Safran (*Crocus sativus*): culture, récolte et usages de l'or rouge. Disponible sur: <https://www.semaille.com/fr/reussir-ses-nos-conseils/2157-crocus-sativus-tout-savoir-sur-l-a-fleur-de-safran-lor-rouge-du-jardin.html>
15. Zhou L, Cai Y, Yang L, Zou Z, Zhu J, Zhang Y. Comparative Metabolomics Analysis of Stigmas and Petals in Chinese Saffron (*Crocus sativus*) by Widely Targeted Metabolomics. *Plants.* 17 sept 2022;11(18):2427. doi:10.3390/plants11182427 PubMed PMID: 36145828; PubMed Central PMCID: PMC9502368.
16. Daneshmandi MS, Sabouri A, Kakhki S, Emami S. Assessment of different drying methods with the stability of apocarotenoids and mucilage concentration in Saffron (*Crocus sativus* L.) stigmas based on mathematical modeling. *Sci Hortic.* 1 déc 2024;338:113684. doi:10.1016/j.scienta.2024.113684
17. Edgar181. Chemical structure of carotenoid crocin - trans-crocetin di-( $\beta$ -D-gentiobiosyl) ester. Saffron's golden yellow-orange colour is primarily the result of  $\alpha$ -crocin. Created with ChemDraw. [Internet]. 2006 [cité 18 avr 2026]. Located at: English Wikipedia. Disponible sur: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File%3ACrocin.png>
18. Tsimidou MZ. On the Importance of the Starting Material Choice and Analytical Procedures Adopted When Developing a Strategy for the Nanoencapsulation of Saffron (*Crocus sativus* L.) Bioactive Antioxidants. *Antioxidants.* 16 févr 2023;12(2):496. doi:10.3390/antiox12020496 PubMed PMID: 36830054; PubMed Central PMCID: PMC9951940.
19. Mena-García A, Herrero-Gutiérrez D, Sanz ML, Díez-Municio M, Ruiz-Matute AI. Fingerprint of Characteristic Saffron Compounds as Novel Standardization of Commercial *Crocus sativus* Extracts. *Foods.* 13 avr 2023;12(8):1634. doi:10.3390/foods12081634 PubMed PMID: 37107430; PubMed Central PMCID: PMC10137349.
20. Guo ZL, Li MX, Li XL, Wang P, Wang WG, Du WZ, et al. Crocetin: A Systematic Review. *Front Pharmacol.* 14 janv 2022;12:745683. doi:10.3389/fphar.2021.745683 PubMed PMID: 35095483; PubMed Central PMCID: PMC8795768.
21. Moratalla-López N, Bagur MJ, Lorenzo C, Martínez-Navarro ME, Salinas MR, Alonso GL. Bioactivity and Bioavailability of the Major Metabolites of *Crocus sativus* L. Flower. *Molecules.* 2 août 2019;24(15):2827. doi:10.3390/molecules24152827 PubMed PMID: 31382514; PubMed Central PMCID: PMC6696252.
22. Gutheil WG, Reed G, Ray A, Dhar A. Crocetin: an agent derived from saffron for prevention and therapy for cancer. *Curr Pharm Biotechnol.* janv 2012;13(1):173-9. doi:10.2174/138920112798868566 PubMed PMID: 21466430; PubMed Central PMCID: PMC4461363.
23. Avila-Sosa R, Nevárez-Moorillón GV, Ochoa-Velasco CE, Navarro-Cruz AR, Hernández-Carranza P, Cid-Pérez TS. Detection of Saffron's Main Bioactive Compounds and Their Relationship with Commercial Quality. *Foods.* 18 oct 2022;11(20):3245. doi:10.3390/foods11203245 PubMed PMID: 37430993; PubMed Central PMCID: PMC9601577.

24. Predieri S, Magli M, Gatti E, Camilli F, Vignolini P, Romani A. Chemical Composition and Sensory Evaluation of Saffron. *Foods*. nov 2021;10(11):2604. doi:10.3390/foods10112604
25. Eghbali S, Farhadi F, Askari VR. An overview of analytical methods employed for quality assessment of *Crocus sativus* (saffron). *Food Chem X*. 14 nov 2023;20:100992. doi:10.1016/j.fochx.2023.100992 PubMed PMID: 38144850; PubMed Central PMCID: PMC10740065.
26. Rezaee R, Hosseinzadeh H. Safranal: From an Aromatic Natural Product to a Rewarding Pharmacological Agent. *Iran J Basic Med Sci*. janv 2013;16(1):12-26. PubMed PMID: 23638289; PubMed Central PMCID: PMC3637901.
27. Gómez-Sáez EM, Moratalla-López N, Lorenzo C, Vergara H, Alonso GL. Determination of Saffron Volatiles by HS-SBSE-GC in Flavored Cured Ham. *Molecules*. 4 avr 2021;26(7):2073. doi:10.3390/molecules26072073 PubMed PMID: 33916526; PubMed Central PMCID: PMC8038465.
28. Sereshti H, Ataolahi S, Aliakbarzadeh G, Zarre S, Poursorkh Z. Evaluation of storage time effect on saffron chemical profile using gas chromatography and spectrophotometry techniques coupled with chemometrics. *J Food Sci Technol*. avr 2018;55(4):1350-9. doi:10.1007/s13197-018-3046-9 PubMed PMID: 29606749; PubMed Central PMCID: PMC5876203.
29. Esmaealzadeh D, Moodi Ghalibaf A, Shariati Rad M, Rezaee R, Razavi BM, Hosseinzadeh H. Pharmacological effects of Safranal: An updated review. *Iran J Basic Med Sci*. 2023;26(10):1131-43. doi:10.22038/IJBMS.2023.69824.15197 PubMed PMID: 37736506; PubMed Central PMCID: PMC10510479.
30. Bergomi A, Comite V, Santagostini L, Guglielmi V, Fermo P. Determination of Saffron Quality through a Multi-Analytical Approach. *Foods*. 15 oct 2022;11(20):3227. doi:10.3390/foods11203227 PubMed PMID: 37430976; PubMed Central PMCID: PMC9601413.
31. Aissa R, Ibourki M, Ait Bouzid H, Bijla L, Oubannin S, Sakar EH, et al. Phytochemistry, quality control and medicinal uses of Saffron (*Crocus sativus* L.): an updated review. *J Med Life*. juin 2023;16(6):822-36. doi:10.25122/jml-2022-0353 PubMed PMID: 37675158; PubMed Central PMCID: PMC10478662.
32. Elaraby A, Ali H, Zhou B, Fonseca JM. Digging for gold: evaluating the authenticity of saffron (*Crocus sativus* L.) via deep learning optimization. *Front Hortic*. 29 sept 2023;2. doi:10.3389/fhort.2023.1225683
33. Khazdair MR, Boskabady MH, Hosseini M, Rezaee R, M. Tsatsakis A. The effects of *Crocus sativus* (saffron) and its constituents on nervous system: A review. *Avicenna J Phytomedicine*. 2015;5(5):376-91. PubMed PMID: 26468457; PubMed Central PMCID: PMC4599112.
34. Almodóvar P, Briskey D, Rao A, Prodanov M, Inarejos-García AM. Bioaccessibility and Pharmacokinetics of a Commercial Saffron (*Crocus sativus* L.) Extract. *Evid-Based Complement Altern Med ECAM*. 30 janv 2020;2020:1575730. doi:10.1155/2020/1575730 PubMed PMID: 32089715; PubMed Central PMCID: PMC7013346.
35. Xiao F, Song Y, Wang G, Aa J. Intestinal Metabolism of Crocin and a Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Study in the Chronic Social Defeat Stress Mouse Model. *Pharmaceuticals*. 27 juin 2024;17(7):843. doi:10.3390/ph17070843 PubMed PMID: 39065694; PubMed Central PMCID: PMC11279738.

36. Zhu A, Lao C, Wang Z, Chen Y, Bai C. Characterization of Crocetin-Monoglucuronide as a Neuron-Protective Metabolite of Crocin-1. *Mol Nutr Food Res*. 1 juill 2019;63(13):e1900024. doi:10.1002/mnfr.201900024 PubMed PMID: 31034723.
37. Blows WT. Neurotransmitters of the brain: serotonin, noradrenaline (norepinephrine), and dopamine. *J Neurosci Nurs J Am Assoc Neurosci Nurses*. août 2000;32(4):234-8. doi:10.1097/01376517-200008000-00008 PubMed PMID: 10994538.
38. Cerdá-Bernad D, Valero-Cases E, Pastor JJ, Frutos MJ. Saffron bioactives crocin, crocetin and safranal: effect on oxidative stress and mechanisms of action. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 1 janv 2022;62(12):3232-49. doi:10.1080/10408398.2020.1864279 PubMed PMID: 33356506.
39. Mohammadi Y, Rezaei Farimani A, Beydokhti H, Riahi SM. Comparison of the effect of saffron, crocin, and safranal on serum levels of oxidants and antioxidants in diabetic rats: A systematic review and meta-analysis of animal studies. *Food Sci Nutr*. 13 mars 2023;11(6):2429-39. doi:10.1002/fsn3.3302 PubMed PMID: 37324874; PubMed Central PMCID: PMC10261797.
40. Zeinali M, Zirak MR, Rezaee SA, Karimi G, Hosseinzadeh H. Immunoregulatory and anti-inflammatory properties of *Crocus sativus* (Saffron) and its main active constituents: A review. *Iran J Basic Med Sci*. avr 2019;22(4):334-44. doi:10.22038/ijbms.2019.34365.8158 PubMed PMID: 31223464; PubMed Central PMCID: PMC6535192.
41. Yang W, Qiu X, Wu Q, Chang F, Zhou T, Zhou M, et al. Active constituents of saffron (*Crocus sativus* L.) and their prospects in treating neurodegenerative diseases (Review). *Exp Ther Med*. 1 mai 2023;25(5):1-14. doi:10.3892/etm.2023.11934
42. Ghasemnejad-Berenji M. Immunomodulatory and anti-inflammatory potential of crocin in COVID-19 treatment. *J Food Biochem*. mai 2021;45(5):e13718. doi:10.1111/jfbc.13718 PubMed PMID: 33817822; PubMed Central PMCID: PMC8250063.
43. Bian Y, Zhao C, Lee SMY. Neuroprotective Potency of Saffron Against Neuropsychiatric Diseases, Neurodegenerative Diseases, and Other Brain Disorders: From Bench to Bedside. *Front Pharmacol*. 6 oct 2020;11:579052. doi:10.3389/fphar.2020.579052 PubMed PMID: 33117172; PubMed Central PMCID: PMC7573929.
44. Cerdá-Bernad D, Costa L, Serra AT, Bronze MR, Valero-Cases E, Pérez-Llamas F, et al. Saffron against Neuro-Cognitive Disorders: An Overview of Its Main Bioactive Compounds, Their Metabolic Fate and Potential Mechanisms of Neurological Protection. *Nutrients*. 17 déc 2022;14(24):5368. doi:10.3390/nu14245368 PubMed PMID: 36558528; PubMed Central PMCID: PMC9781906.
45. Khazdair MR. *Crocus sativus* (Saffron): A potential multifunctional therapeutic agent for neurodegenerative disorders. *J Biomed Res*. janv 2025;39(1):114-6. doi:10.7555/JBR.38.20240131 PubMed PMID: 39148255; PubMed Central PMCID: PMC11873588.
46. Pitsikas N. Constituents of Saffron (*Crocus sativus* L.) as Potential Candidates for the Treatment of Anxiety Disorders and Schizophrenia. *Molecules*. 2 mars 2016;21(3):303. doi:10.3390/molecules21030303 PubMed PMID: 26950102; PubMed Central PMCID: PMC6273654.
47. Sekhon S, Gupta V. Mood Disorder. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 [cité 10 mars 2026]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558911/> PubMed PMID: 32644337.

48. Spijker J, Claes S. [Mood disorders in the DSM-5]. *Tijdschr Voor Psychiatr.* 2014;56(3):173-6. PubMed PMID: 24643826.
49. Łojko D, Suwalska A, Rybakowski J. [Bipolar and related disorders and depressive disorders in DSM-5]. *Psychiatr Pol.* 2014;48(2):245-60. PubMed PMID: 25016763.
50. Cuellar AK, Johnson SL, Winters R. Distinctions between bipolar and unipolar depression. *Clin Psychol Rev.* mai 2005;25(3):307-39. doi:10.1016/j.cpr.2004.12.002 PubMed PMID: 15792852; PubMed Central PMCID: PMC2850601.
51. Nierenberg AA, Agustini B, Köhler-Forsberg O, Cusin C, Katz D, Sylvia LG, et al. Diagnosis and Treatment of Bipolar Disorder: A Review. *JAMA.* 10 oct 2023;330(14):1370-80. doi:10.1001/jama.2023.18588 PubMed PMID: 37815563.
52. Bains N, Abdijadid S. Major Depressive Disorder. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 [cité 10 mars 2026]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559078/> PubMed PMID: 32644504.*
53. Patel RK, Aslam SP, Rose GM. Persistent Depressive Disorder. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 [cité 10 mars 2026]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK541052/> PubMed PMID: 31082096.*
54. Schramm E, Klein DN, Elsaesser M, Furukawa TA, Domschke K. Review of dysthymia and persistent depressive disorder: history, correlates, and clinical implications. *Lancet Psychiatry.* sept 2020;7(9):801-12. doi:10.1016/S2215-0366(20)30099-7 PubMed PMID: 32828168.
55. Oliva V, Fico G, De Prisco M, Gonda X, Rosa AR, Vieta E. Bipolar disorders: an update on critical aspects. *Lancet Reg Health - Eur.* 29 nov 2024;48:101135. doi:10.1016/j.lanpe.2024.101135 PubMed PMID: 39811787; PubMed Central PMCID: PMC11732062.
56. Uher R, Payne JL, Pavlova B, Perlis RH. Major depressive disorder in DSM-5: implications for clinical practice and research of changes from DSM-IV. *Depress Anxiety.* juin 2014;31(6):459-71. doi:10.1002/da.22217 PubMed PMID: 24272961.
57. Zimmerman M, Martin J, McGonigal P, Harris L, Kerr S, Balling C, et al. Validity of the DSM-5 anxious distress specifier for major depressive disorder. *Depress Anxiety.* janv 2019;36(1):31-8. doi:10.1002/da.22837 PubMed PMID: 30311733.
58. Ionescu DF, Niciu MJ, Henter ID, Zarate CA. Defining Anxious Depression: A Review of the Literature. *CNS Spectr.* oct 2013;18(5):252-60. doi:10.1017/S1092852913000114 PubMed PMID: 23507190; PubMed Central PMCID: PMC3773528.
59. Hasin DS, Sarvet AL, Meyers JL, Saha TD, Ruan WJ, Stohl M, et al. Epidemiology of Adult DSM-5 Major Depressive Disorder and Its Specifiers in the United States. *JAMA Psychiatry.* 1 avr 2018;75(4):336-46. doi:10.1001/jamapsychiatry.2017.4602 PubMed PMID: 29450462; PubMed Central PMCID: PMC5875313.
60. Natale A, Mineo L, Fusar-Poli L, Aguglia A, Rodolico A, Tusconi M, et al. Mixed Depression: A Mini-Review to Guide Clinical Practice and Future Research Developments. *Brain Sci.* 11 janv 2022;12(1):92. doi:10.3390/brainsci12010092 PubMed PMID: 35053835; PubMed Central PMCID: PMC8773514.
61. Weibel S, Bertschy G. [Mixed depression and DSM-5: A critical review]. *L'Encephale.* févr 2016;42(1):90-8. doi:10.1016/j.encep.2015.08.006 PubMed PMID: 26471516.

62. Lam RW, Filteau MJ, Milev R. Clinical effectiveness: the importance of psychosocial functioning outcomes. *J Affect Disord.* août 2011;132 Suppl 1:S9-13. doi:10.1016/j.jad.2011.03.046 PubMed PMID: 21514677.
63. Iliou K, Balaris D, Dokali AM, Fotopoulos V, Kouletsos A, Katsiana A. Exploring the Effects of Major Depressive Disorder on Daily Occupations and the Impact of Psychotherapy: A Literature Review. *Cureus.* 16(3):e55831. doi:10.7759/cureus.55831 PubMed PMID: 38590479; PubMed Central PMCID: PMC11000031.
64. Hohls JK, König HH, Quirke E, Hajek A. Anxiety, Depression and Quality of Life—A Systematic Review of Evidence from Longitudinal Observational Studies. *Int J Environ Res Public Health.* 16 nov 2021;18(22):12022. doi:10.3390/ijerph182212022 PubMed PMID: 34831779; PubMed Central PMCID: PMC8621394.
65. Depression [Internet]. [cité 11 mars 2026]. Disponible sur: <https://www.who.int/health-topics/depression>
66. Depressive disorder (depression) [Internet]. [cité 11 mars 2026]. Disponible sur: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>
67. Mental health at work [Internet]. [cité 11 mars 2026]. Disponible sur: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mental-health-at-work>
68. Global, regional, and national burden of 12 mental disorders in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Psychiatry.* 1 févr 2022;9(2):137-50. doi:10.1016/S2215-0366(21)00395-3 PubMed PMID: 35026139.
69. COVID-19 Mental Disorders Collaborators. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *Lancet.* 6 nov 2021;398(10312):1700-12. doi:10.1016/S0140-6736(21)02143-7 PubMed PMID: 34634250; PubMed Central PMCID: PMC8500697.
70. Overview | Depression in adults: treatment and management | Guidance | NICE [Internet]. NICE; 2022 [cité 11 mars 2026]. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng222?utm>
71. Untitled [Internet]. [cité 11 mars 2026]. Disponible sur: <https://cdn.who.int/media/docs/default-source/mental-health/mhgap/depression/brief-structured-psychological-treatment-2023.pdf>
72. Psychological interventions [Internet]. [cité 11 mars 2026]. Disponible sur: <https://www.who.int/teams/mental-health-and-substance-use/treatment-care/innovations-in-psychological-interventions>
73. Singh B, Olds T, Curtis R, Dumuid D, Virgara R, Watson A, et al. Effectiveness of physical activity interventions for improving depression, anxiety and distress: an overview of systematic reviews. *Br J Sports Med.* sept 2023;57(18):1203-9. doi:10.1136/bjsports-2022-106195 PubMed PMID: 36796860; PubMed Central PMCID: PMC10579187.
74. Wirz-Justice A, Benedetti F. Perspectives in affective disorders: Clocks and sleep. *Eur J Neurosci.* janv 2020;51(1):346-65. doi:10.1111/ejn.14362 PubMed PMID: 30702783.
75. Humpston C, Benedetti F, Serfaty M, Markham S, Hodson J, Young AH, et al. Chronotherapy for the rapid treatment of depression: A meta-analysis. *J Affect Disord.* 15 janv 2020;261:91-102. doi:10.1016/j.jad.2019.09.078 PubMed PMID: 31606606.

76. depression\_adulte\_fiche\_de\_synthese\_pec.pdf [Internet]. [cité 13 mars 2026].  
Disponible sur:  
[https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-10/depression\\_adulte\\_fiche\\_de\\_synthese\\_pec.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-10/depression_adulte_fiche_de_synthese_pec.pdf)
77. Keramatian K, Chakrabarty T, DuBow A, Saraf G, Yatham LN. New Pharmacologic Approaches to the Treatment of Bipolar Depression. *Drugs*. juill 2023;83(10):843-63. doi:10.1007/s40265-023-01872-x PubMed PMID: 37227597.
78. Menon V, Ganesh R, Deep R, Sarkhel S, Goswami S, Mohapatra D, et al. Clinical practice guidelines for the management of bipolar disorder: 2025 update. *Indian J Psychiatry*. janv 2026;68(1):8-43. doi:10.4103/indianjpsychiatry\_1186\_25 PubMed PMID: 41694044; PubMed Central PMCID: PMC12900052.
79. Pardossi S, Fagiolini A, Cuomo A. Antidepressants in Bipolar Depression: From Neurotransmitter Mechanisms to Clinical Challenges. *Actas Esp Psiquiatr*. 5 mai 2025;53(3):621-31. doi:10.62641/aep.v53i3.1880 PubMed PMID: 40355996; PubMed Central PMCID: PMC12069913.
80. McIntyre RS, Alsuwaidan M, Baune BT, Berk M, Demyttenaere K, Goldberg JF, et al. Treatment-resistant depression: definition, prevalence, detection, management, and investigational interventions. *World Psychiatry*. oct 2023;22(3):394-412. doi:10.1002/wps.21120 PubMed PMID: 37713549; PubMed Central PMCID: PMC10503923.
81. depression\_adulte\_fiche\_de\_synthese\_pec.pdf [Internet]. [cité 17 mars 2026].  
Disponible sur:  
[https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-10/depression\\_adulte\\_fiche\\_de\\_synthese\\_pec.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-10/depression_adulte_fiche_de_synthese_pec.pdf)
82. Recommendations | Depression in adults: treatment and management | Guidance | NICE [Internet]. NICE; 2022 [cité 17 mars 2026]. Disponible sur:  
<https://www.nice.org.uk/guidance/ng222/chapter/recommendations?utm>
83. ANSM [Internet]. [cité 17 mars 2026]. Dossier thématique - Antidépresseurs.  
Disponible sur:  
<https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/sante-mentale/antidepresseurs?utm>
84. Shafiee A, Jafarabady K, Seighali N, Mohammadi I, Rajai Firouz Abadi S, Abhari FS, et al. Effect of Saffron Versus Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) in Treatment of Depression and Anxiety: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutr Rev*. 1 mars 2025;83(3):e751-61. doi:10.1093/nutrit/nuae076 PubMed PMID: 38913392.
85. Akhondzadeh S, Fallah-Pour H, Afkham K, Jamshidi AH, Khalighi-Cigaroudi F. Comparison of Crocus sativus L. and imipramine in the treatment of mild to moderate depression: A pilot double-blind randomized trial [ISRCTN45683816]. *BMC Complement Altern Med*. 2 sept 2004;4:12. doi:10.1186/1472-6882-4-12 PubMed PMID: 15341662; PubMed Central PMCID: PMC517724.
86. Noorbala AA, Akhondzadeh S, Tahmacebi-Pour N, Jamshidi AH. Hydro-alcoholic extract of Crocus sativus L. versus fluoxetine in the treatment of mild to moderate depression: a double-blind, randomized pilot trial. *J Ethnopharmacol*. 28 févr 2005;97(2):281-4. doi:10.1016/j.jep.2004.11.004 PubMed PMID: 15707766.
87. Lopresti AL, Drummond PD. Saffron (*Crocus sativus*) for depression: a systematic review of clinical studies and examination of underlying antidepressant mechanisms of

action. Hum Psychopharmacol. nov 2014;29(6):517-27. doi:10.1002/hup.2434 PubMed PMID: 25384672.

88. Talaei A, Hassanpour Moghadam M, Sajadi Tabassi SA, Mohajeri SA. Crocin, the main active saffron constituent, as an adjunctive treatment in major depressive disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot clinical trial. J Affect Disord. 15 mars 2015;174:51-6. doi:10.1016/j.jad.2014.11.035
89. Shahmansouri N, Farokhnia M, Abbasi SH, Kassaian SE, Noorbala Tafti AA, Gougol A, et al. A randomized, double-blind, clinical trial comparing the efficacy and safety of *Crocus sativus L.* with fluoxetine for improving mild to moderate depression in post percutaneous coronary intervention patients. J Affect Disord. 1 févr 2014;155:216-22. doi:10.1016/j.jad.2013.11.003
90. Dai L, Chen L, Wang W. Safety and Efficacy of Saffron (*Crocus sativus L.*) for Treating Mild to Moderate Depression: A Systematic Review and Meta-analysis. J Nerv Ment Dis. avr 2020;208(4):269-76. doi:10.1097/NMD.0000000000001118 PubMed PMID: 32221179.
91. Marx W, Lane M, Rocks T, Ruusunen A, Loughman A, Lopresti A, et al. Effect of saffron supplementation on symptoms of depression and anxiety: a systematic review and meta-analysis. Nutr Rev. 1 août 2019;77(8):557-71. doi:10.1093/nutrit/nuz023 PubMed PMID: 31135916.
92. Mazidi M, Shemshian M, Mousavi SH, Norouzy A, Kermani T, Moghiman T, et al. A double-blind, randomized and placebo-controlled trial of Saffron (*Crocus sativus L.*) in the treatment of anxiety and depression. J Complement Integr Med. 1 juin 2016;13(2):195-9. doi:10.1515/jcim-2015-0043 PubMed PMID: 27101556.
93. Han S, Cao Y, Wu X, Xu J, Nie Z, Qiu Y. New horizons for the study of saffron (*Crocus sativus L.*) and its active ingredients in the management of neurological and psychiatric disorders: A systematic review of clinical evidence and mechanisms. Phytother Res PTR. mai 2024;38(5):2276-302. doi:10.1002/ptr.8110 PubMed PMID: 38424688.
94. Lopresti AL, Smith SJ, Marx W, Díez-Municio M, Morán-Valero MI. An Examination into the Effects of a Saffron Extract (Affron) on Mood and General Wellbeing in Adults Experiencing Low Mood: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. J Nutr. 1 juill 2025;155(7):2300-11. doi:10.1016/j.tjnut.2025.05.024
95. Sadat Rafiei SK, Abolghasemi S, Frashidi M, Ebrahimi S, Gharei F, Razmkhah Z, et al. Saffron and Sleep Quality: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. Nutr Metab Insights. 18 juill 2023;16:11786388231160317. doi:10.1177/11786388231160317 PubMed PMID: 37484523; PubMed Central PMCID: PMC10357048.
96. Lopresti AL, Smith SJ, Metse AP, Drummond PD. Effects of saffron on sleep quality in healthy adults with self-reported poor sleep: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Clin Sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med. 15 juin 2020;16(6):937-47. doi:10.5664/jcsm.8376 PubMed PMID: 32056539; PubMed Central PMCID: PMC7849671.
97. Pachikian BD, Copine S, Suchareau M, Deldicque L. Effects of Saffron Extract on Sleep Quality: A Randomized Double-Blind Controlled Clinical Trial. Nutrients. 27 avr 2021;13(5):1473. doi:10.3390/nu13051473 PubMed PMID: 33925432; PubMed Central PMCID: PMC8145009.
98. Schuster J, Mundhenke C, Nordsieck H, Pouchieu C, Pourtau L, Hahn A. Effect of a saffron extract on sleep quality in adults with moderate insomnia: A decentralized, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Sleep Med X. 15 déc 2025;10:100147.

doi:10.1016/j.sleepx.2025.100147 PubMed PMID: 40698027; PubMed Central PMCID: PMC12281372.

99. Lang L, Ditton A, Stanescu A, Jainani V, McArthur S, Pourtau L, et al. A standardised saffron extract improves subjective and objective sleep quality in healthy older adults with sleep complaints: results from the gut-sleep-brain axis randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Food Funct.* 26 août 2025;16(17):6817-32. doi:10.1039/d5fo00917k PubMed PMID: 40762630.
100. Munirah MP, Norhayati MN, Noraini M. Crocus Sativus for Insomnia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 16 sept 2022;19(18):11658. doi:10.3390/ijerph191811658 PubMed PMID: 36141931; PubMed Central PMCID: PMC9517076.
101. Amadiou C, Leyrolle Q, Farneti M, Anesi A, Bruchet E, Montet J, et al. Effect of saffron extract supplementation on mood in healthy adults with subclinical symptoms of depression: a randomized, double-blind placebo-controlled study. *Am J Clin Nutr.* déc 2025;122(6):1625-35. doi:10.1016/j.ajcnut.2025.09.050 PubMed PMID: 41047129.
102. Hajhashemy Z, Bagherniya M, Sadeghi O, Khorvash F, Askari G. The effect of saffron supplementation on indices of oxidative stress, inflammation, mental health, and quality of life in patients with Parkinson's disease: a randomized, triple-blind, placebo-controlled clinical trial. *Food Funct.* 26 janv 2026;17(2):889-901. doi:10.1039/d5fo01924a PubMed PMID: 41439298.
103. Mirzaei H, Gharehgozlou R, Heydarirad G, Fahimi S, Ghafari S, Mosavat SH, et al. Efficacy and Safety of Jollab (a Saffron-Based Beverage) on Cancer-Related Fatigue in Breast Cancer Patients: A Double-Blind Randomized Clinical Trial. *Complement Med Res.* 2022;29(6):437-45. doi:10.1159/000525775 PubMed PMID: 35767970.
104. Hausenblas HA, Heekin K, Mutchie HL, Anton S. A Systematic Review of Randomized Controlled Trials Examining the Effectiveness of Saffron (*Crocus sativus* L.) on Psychological and Behavioral Outcomes. *J Integr Med.* juill 2015;13(4):231-40. doi:10.1016/S2095-4964(15)60176-5 PubMed PMID: 26165367; PubMed Central PMCID: PMC5747362.
105. Abedimanesh N, Ostadrahimi A, Bathaie SZ, Abedimanesh S, Motlagh B, Asghari Jafarabadi M, et al. Effects of Saffron Aqueous Extract and Its Main Constituent, Crocin, on Health-Related Quality of Life, Depression, and Sexual Desire in Coronary Artery Disease Patients: A Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Clinical Trial. *Iran Red Crescent Med J.* 17 sept 2017;19(9). doi:10.5812/ircmj.13676
106. Ahmadikhatir S, Ostadrahimi A, Safaiyan A, Ahmadikhatir S, Farrin N. Saffron (*Crocus sativus* L.) supplements improve quality of life and appetite in atherosclerosis patients: A randomized clinical trial. *J Res Med Sci Off J Isfahan Univ Med Sci.* 15 avr 2022;27:30. doi:10.4103/jrms.JRMS\_1253\_20 PubMed PMID: 35548173; PubMed Central PMCID: PMC9081510.
107. Jackson PA, Forster J, Khan J, Pouchieu C, Dubreuil S, Gaudout D, et al. Effects of Saffron Extract Supplementation on Mood, Well-Being, and Response to a Psychosocial Stressor in Healthy Adults: A Randomized, Double-Blind, Parallel Group, Clinical Trial. *Front Nutr.* 1 févr 2021;7:606124. doi:10.3389/fnut.2020.606124 PubMed PMID: 33598475; PubMed Central PMCID: PMC7882499.
108. Kashani L, Raisi F, Saroukhani S, Sohrabi H, Modabbernia A, Nasehi AA, et al. Saffron for treatment of fluoxetine-induced sexual dysfunction in women: randomized double-blind placebo-controlled study. *Hum Psychopharmacol.* janv 2013;28(1):54-60. doi:10.1002/hup.2282 PubMed PMID: 23280545.

109. Jing E, Straw-Wilson K. Sexual dysfunction in selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and potential solutions: A narrative literature review. *Ment Health Clin.* 29 juin 2016;6(4):191-6. doi:10.9740/mhc.2016.07.191 PubMed PMID: 29955469; PubMed Central PMCID: PMC6007725.
110. Lopresti AL, Smith SJ, Hood SD, Drummond PD. Efficacy of a standardised saffron extract (affron®) as an add-on to antidepressant medication for the treatment of persistent depressive symptoms in adults: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *J Psychopharmacol (Oxf).* 1 nov 2019;33(11):1415-27. doi:10.1177/0269881119867703
111. Corridori E, Salviati S, Demontis MG, Vignolini P, Vita C, Fagiolini A, et al. Therapeutic Potential of Saffron Extract in Mild Depression: A Study of Its Role on Anhedonia in Rats and Humans. *Phytother Res.* mars 2025;39(3):1277-91. doi:10.1002/ptr.8424 PubMed PMID: 39754520; PubMed Central PMCID: PMC11891950.
112. Yang X, Chen X, Fu Y, Luo Q, Du L, Qiu H, et al. Comparative efficacy and safety of *Crocus sativus* L. for treating mild to moderate major depressive disorder in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 21 mai 2018;14:1297-305. doi:10.2147/NDT.S157550 PubMed PMID: 29849461; PubMed Central PMCID: PMC5967372.
113. Mahmoudi R, Mohammadi-Sartang M, Servatyari K, Rafeipour N. Effect of saffron on depression, anxiety and mood disorder: a GRADE assessed systematic review and meta-analysis of 34 randomized controlled trials. *Nutr Neurosci.* 16 févr 2026;1-22. doi:10.1080/1028415X.2025.2602153 PubMed PMID: 41693488.
114. Omidkhoda SF, Hosseinzadeh H. Saffron and its active ingredients against human disorders: A literature review on existing clinical evidence. *Iran J Basic Med Sci.* août 2022;25(8):913-33. doi:10.22038/IJBMS.2022.63378.13985 PubMed PMID: 36159329; PubMed Central PMCID: PMC9464341.
115. Dai L, Chen L, Wang W. Safety and Efficacy of Saffron (*Crocus sativus* L.) for Treating Mild to Moderate Depression: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Nerv Ment Dis.* avr 2020;208(4):269-76. doi:10.1097/NMD.0000000000001118 PubMed PMID: 32221179.
116. Sadi R, Mohammad-Alizadeh-Charandabi S, Mirghafourvand M, Javadzadeh Y, Ahmadi-Bonabi A. Effect of Saffron (Fan Hong Hua) On the Readiness of The Uterine Cervix In Term Pregnancy: A Placebo-Controlled Randomized Trial. *Iran Red Crescent Med J.* 20 juin 2016;18(10):e27241. doi:10.5812/ircmj.27241 PubMed PMID: 28180016; PubMed Central PMCID: PMC5285732.
117. Grigoriu C, Varlas V, Călinescu G, Bălan AM, Bacalbaşa N, Gheorghe CM, et al. Phytotherapy in obstetrics – therapeutic indications, limits, and dangers. *J Med Life.* 2021;14(6):748-55. doi:10.25122/jml-2021-0353 PubMed PMID: 35126743; PubMed Central PMCID: PMC8811673.
118. Ayatollahi H, Javan AO, Khajedaluee M, Shahroodian M, Hosseinzadeh H. Effect of *Crocus sativus* L. (saffron) on coagulation and anticoagulation systems in healthy volunteers. *Phytother Res PTR.* avr 2014;28(4):539-43. doi:10.1002/ptr.5021 PubMed PMID: 23733488.
119. Heidari Z, Daei M, Khalili H, Sahebkar A. Bleeding Complication in a Patient with Concomitant Use of Rivaroxaban and Saffron Supplement: A Case Report. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets.* 2022;22(1):10-2. doi:10.2174/1871529X22666220418102545 PubMed PMID: 35440328.

120. Setayesh L, Ashtary-Larky D, Clark CCT, Rezaei Kelishadi M, Khalili P, Bagheri R, et al. The Effect of Saffron Supplementation on Blood Pressure in Adults: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients*. 9 août 2021;13(8):2736. doi:10.3390/nu13082736 PubMed PMID: 34444896; PubMed Central PMCID: PMC8398601.
121. Chauhan S, Tiwari A, Verma A, Padhan PK, Verma S, Gupta PC. Exploring the Potential of Saffron as a Therapeutic Agent in Depression Treatment: A Comparative Review. *Yale J Biol Med*. 30 sept 2024;97(3):365-81. doi:10.59249/XURF4540 PubMed PMID: 39351321; PubMed Central PMCID: PMC11426294.
122. Sarris J, Ravindran A, Yatham LN, Marx W, Rucklidge JJ, McIntyre RS, et al. Clinician guidelines for the treatment of psychiatric disorders with nutraceuticals and phytoceuticals: The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) and Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Taskforce. *World J Biol Psychiatry*. 3 juill 2022;23(6):424-55. doi:10.1080/15622975.2021.2013041 PubMed PMID: 35311615.
123. EFSA Panel on Nutrition, Novel foods and Food allergens (NDA), Turck D, Castenmiller J, De Henauw S, Hirsch-Ernst KI, Kearney J, et al. Affron® and increase in positive mood: evaluation of a health claim pursuant to Article 13(5) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA J*. 2021;19(7):e06660. doi:10.2903/j.efsa.2021.6669
124. Sonawalla SB, Rosenbaum JF. Placebo response in depression. *Dialogues Clin Neurosci*. mars 2002;4(1):105-13. doi:10.31887/DCNS.2002.4.1/ssonawalla PubMed PMID: 22034204; PubMed Central PMCID: PMC3181672.
125. European Union monographs and list entries | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2016 [cité 31 mars 2026]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/herbal-medicinal-products/european-union-monographs-list-entries>
126. Guideline on quality of herbal medicinal products/traditional herbal medicinal products.
127. 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.
128. VIDAL [Internet]. 2026 [cité 31 mars 2026]. SAPHREN cp déprime équilibre émotionnel - Parapharmacie. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/saphren-cp-deprime-equilibre-emotionnel-82107.html>
129. Article D4211-11 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 30 mars 2026]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000019377852?utm](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000019377852?utm)
130. Nat & Form Safran : humeur, stress et concentration [Internet]. [cité 30 mars 2026]. Disponible sur: <https://www.pharmaciedesdrakkars.com/nat-form-safran?srsItid=AfmBOorKRlB6BUiffVnnj3lReLUaeWIW8D8RnCERnKGpYsVR1zKwFBt2&utm>
131. LaSante.net [Internet]. [cité 30 mars 2026]. ArkoGélules Humeur Positive Safran Gummies x 60. Disponible sur: <https://lasante.net/espace-para/bien-etre-complements-alimentaires/vitalite-defenses-immunitaires/tonus-et-fatigue/arkogelules-humeur-positive-safran-gummies-x-60.html>
132. LaSante.net [Internet]. [cité 30 mars 2026]. PiLeJe Melioran Regul Comprimés x 30. Disponible sur:

<https://lasante.net/espace-para/bien-etre-et-minceur/bien-etre-complements-alimentaires/sommeil-stress/pileje-melioran-regul-comprimes-x-30.html>

133. Sarris J, Marx W, Ashton MM, Ng CH, Galvao-Coelho N, Ayati Z, et al. Plant-based Medicines (Phytoceuticals) in the Treatment of Psychiatric Disorders: A Meta-review of Meta-analyses of Randomized Controlled Trials: Les médicaments à base de plantes (phytoceutiques) dans le traitement des troubles psychiatriques: une méta-revue des méta-analyses d'essais randomisés contrôlés. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr.* oct 2021;66(10):849-62. doi:10.1177/0706743720979917 PubMed PMID: 33596697; PubMed Central PMCID: PMC8573706.
134. Herbal medicinal products | European Medicines Agency (EMA) [Internet]. 2009 [cité 31 mars 2026]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/herbal-medicinal-products>
135. Directive 2004/24/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 amending, as regards traditional herbal medicinal products, Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use. OJ L [Internet]. 31 mars 2004. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/2004/24/oj>
136. Avis relatif à la mise à jour de l'arrêté du 9 mai 2006 relatif aux nutriments pouvant être employés dans la fabrication des compléments alimentaires.
137. Directive 2002/46/EC of the European Parliament and of the Council of 10 June 2002 on the approximation of the laws of the Member States relating to food supplements (Text with EEA relevance). OJ L [Internet]. 10 juin 2002. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/2002/46/oj>
138. VIDAL [Internet]. 2026 [cité 31 mars 2026]. MENOCIA gél bouffées de chaleur - Parapharmacie. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/menocia-gel-bouffees-de-chaleur-250478.html>
139. Épisode dépressif caractérisé (EDC) de l'adulte [Internet]. [cité 31 mars 2026]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/medecin/sante-prevention/pathologies/episode-depressif-caracterise-adulte>
140. Les patients concernés par le dispositif Mon soutien psy [Internet]. [cité 31 mars 2026]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/psychologue/exercice-professionnel/patients-concernes>
141. Crise suicidaire : agir avant la tentative de suicide [Internet]. [cité 31 mars 2026]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/urgence/pathologies/crise-suicidaire-tentative-suicide>
142. CNOP [Internet]. [cité 31 mars 2026]. Santé mentale : le rôle des pharmaciens. Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/les-communications/focus-sur/la-revue/tous-pharmaciens-la-revue-n-27-avril-2025/sante-mentale-le-role-des-pharmaciens?utm>
143. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 31 mars 2026]. Dépression de l'adulte – Repérage et prise en charge initiale. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/pprd\\_2974237/fr/depression-de-l-adulte-reperage-et-prise-en-charge-initiale](https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2974237/fr/depression-de-l-adulte-reperage-et-prise-en-charge-initiale)
144. [depression\\_adulte\\_fiche\\_de\\_synthese\\_pec.pdf](#) [Internet]. [cité 31 mars 2026]. Disponible sur:

[https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-10/depression\\_adulte\\_fiche\\_de\\_synthese\\_pec.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-10/depression_adulte_fiche_de_synthese_pec.pdf)

145. Les compléments alimentaires, nécessité d'une consommation éclairée | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 31 mars 2026]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/les-complements-alimentaires-necessite-dune-consommation-eclairée?utm>
146. Article R4235-63 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 19 avr 2026]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000006913720/2026-02-26?utm](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006913720/2026-02-26?utm)
147. Paragraphe 4 : Règles à observer dans les relations avec le public. (Articles R4235-61 à R4235-67) - Légifrance [Internet]. [cité 31 mars 2026]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section\\_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006198789/#LEGISCTA000006198789](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006198789/#LEGISCTA000006198789)
148. Sous-section 1 : Devoirs envers les patients (Articles R4235-3 à R4235-10) - Légifrance [Internet]. [cité 31 mars 2026]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section\\_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006196446/#LEGISCTA0000053624095](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/section_lc/LEGITEXT000006072665/LEGISCTA000006196446/#LEGISCTA0000053624095)
149. Sladana P. Haute Autorité de santé. 2017.
150. Article R4235-10 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 31 mars 2026]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000006913661/2026-02-26?utm](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006913661/2026-02-26?utm)
151. Article R4235-5 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 31 mars 2026]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000006913655?utm](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006913655?utm)
152. Article R5125-9 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 31 mars 2026]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000037269707?utm](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000037269707?utm)
153. Article R4235-48 - Code de la santé publique - Légifrance [Internet]. [cité 31 mars 2026]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article\\_lc/LEGIARTI000006913703/2008-04-28?utm](https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000006913703/2008-04-28?utm)

Université de Lille  
UFR3S-Pharmacie  
**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2025/2026

**Nom : SARIGUL**

**Prénom : Mikail**

**Titre de la thèse : Effet du safran dans les troubles de l'humeur : entre tradition, pharmacologie et évaluation clinique**

**Mots-clés :** Safran ; *Crocus sativus L.* ; troubles de l'humeur ; dépression ; anxiété ; pharmacologie ; pharmacocinétique ; pharmacodynamie ; neurotransmetteurs ; effets antioxydants ; effets anti-inflammatoires ; neuroprotection ; études précliniques ; études cliniques ; efficacité ; tolérance ; sécurité d'emploi ; interactions ; limites méthodologiques ; niveau de preuve ; standardisation ; réglementation ; phytothérapie

---

**Résumé :**

Face aux limites des traitements conventionnels des troubles de l'humeur, le safran (*Crocus sativus L.*) suscite un intérêt scientifique croissant.

Ce travail examine sa légitimité thérapeutique. Grâce à ses composés actifs (crocines, safranal), le safran présente une forte plausibilité biologique, agissant comme neuromodulateur, antioxydant et anti-inflammatoire. Bien que les essais cliniques montrent des résultats encourageants sur les symptômes dépressifs et anxieux légers à modérés, ces données restent freinées par des limites méthodologiques (faibles effectifs, durées d'études courtes).

À l'interface entre tradition et médecine par les preuves, le safran s'affirme comme une option adjuvante prometteuse, sans pour autant se substituer à une prise en charge médicale validée. Le pharmacien d'officine y joue un rôle central : écouter, orienter le patient et sécuriser le conseil pour éviter toute médicalisation abusive.

---

**Membres du jury :**

**Président :** Monsieur **Karrouit Youness**, Maître de Conférences des Universités, HDR, Docteur en pharmacie, Faculté de Pharmacie, Université de Lille

**Membre extérieur :** Madame **KOUKEB Sonia**, Docteur en Pharmacie, Titulaire, Hellemmes

**Membre extérieur :** Madame **DAHER Amani**, Docteur en Pharmacie, Lille