

# Le safran : Bienfaits sur la santé de *Crocus sativus* L.

Par Dr Traj Nibber, fondateur et PDG de  
Advanced Orthomolecular Research

## CONTEXTE

### LE SAFRAN : CULTURE DE L'« OR ROUGE »

Le safran (*Crocus sativus* L.) est une herbacée de couleur orange vif qui pousse uniquement dans des régions très spécifiques du monde, notamment en Afghanistan, en Grèce, en Turquie, en Iran et en Espagne, l'Iran à elle seule fournissant plus de 90 % de l'ensemble de la production mondiale. Le safran est récolté idéalement à la mi-octobre et ses stigmates délicats doivent être récoltés manuellement. 200 000 stigmates séchés obtenus à partir d'environ 70 000 fleurs sont requis pour obtenir environ 500 grammes de safran pur. L'ensemble du processus est laborieux et très coûteux; c'est pourquoi le safran a été déclaré plante la plus chère au monde. Les Iraniens appellent le safran l'« or rouge ». En raison de son coût, le safran est généralement frelaté par d'autres plantes et, par conséquent, il n'est pas toujours évident d'avoir du safran pur (Petrakis et al., 2015).

Le safran est utilisé comme colorant alimentaire et agent de conservation depuis des millénaires, aussi bien à des fins médicinales que religieuses. C'est un aliment de base dans la cuisine du Moyen-Orient, chinoise et indienne.



Figure 1 : Les pétales de safran et ses précieux stigmates.

## COMPOSITION DU SAFRAN

Le safran contient plus de 150 différents composés, desquels au moins 50 ont été identifiés. Trois principales classes de composés y sont représentées, notamment les caroténoïdes, les terpènes et les flavonoïdes (Srivastava et al., 2010).

Les lobes rouges du stigmate de la fleur de *Crocus sativus* contiennent trois principaux composés actifs :

- **Les crocines qui sont des composés de couleur safran (caroténoïdes inhabituels hydrosolubles en raison de leur forte teneur en glycosyles)**
- **Les picrocrocines qui sont les principales substances responsables du goût amer du safran**
- **Le safranal, cette huile volatile responsable de l'arôme caractéristique du safran**

Les structures chimiques des composés biologiquement actifs isolés du safran sont présentées à la figure 2.

En raison de la sensibilité des caroténoïdes à la lumière, à la chaleur et à l'oxygène, des précautions particulières doivent être prises à chaque étape du traitement, de la matière première au produit fini.

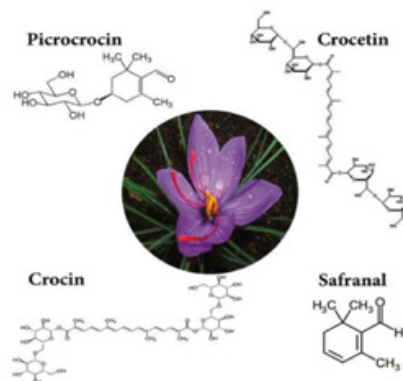


Figure 2. Structures chimiques de composés biologiquement actifs du safran.

(Source: Rezaee Khorasany & Hosseinzadeh, 2016, p. 458)

## VERTUS THÉRAPEUTIQUES DU SAFRAN

Un nombre impressionnant de recherches cliniques sur le safran a été publié, avec à la tête les Iraniens qui occupent la place de leader mondial en la matière. Les vertus thérapeutiques du safran peuvent être classées en quatre principales catégories :

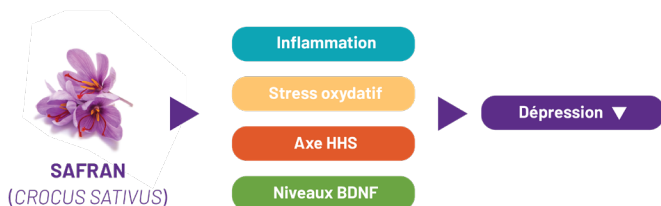
1. Les effets sur le système nerveux central (SNC) : antidépresseurs/anxiolytiques, effets cognitifs et neuro-protecteurs, et sur le TDAH
2. Les effets sur le diabète et syndrome métabolique
3. Les effets sur les maladies cardiaques et cardiovasculaires
4. Les effets sur la santé sexuelle

## EFFETS SUR LE SNC

### Effets antidépresseurs et anxiolytiques :

Il existe des preuves des plus solides soutenant l'efficacité du safran pour l'amélioration des symptômes du trouble dépressif léger à majeur (TDM). Plus de 20 études ont évalué les effets du safran sur l'humeur et l'anxiété chez l'homme, parmi lesquelles l'étude clinique des effets du safran sur la dépression et l'anxiété telle qu'indiqué à l'annexe du présent document.

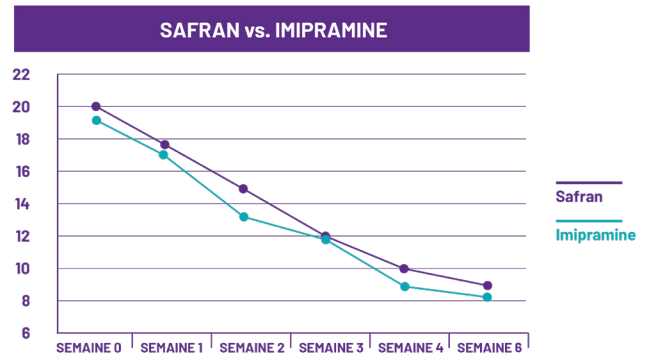
Le mécanisme d'action du safran semble similaire à celui d'antidépresseurs d'ordonnance, avec l'inhibition de la recapture des monoamines (dopamine, noradrénaline et sérotonine) et l'inhibition du récepteur de l'acide N-méthyl-D-aspartate (NMDA). Le safran possède également des effets de type GABA. Les résultats d'une étude récente suggèrent que la capacité du safran à baisser les taux d'homocystéine peut être l'un des facteurs concourant à son efficacité (Jelodar et al., 2018).



**Figure 3. Mécanismes d'action possibles du safran dans les cas de dépression.**

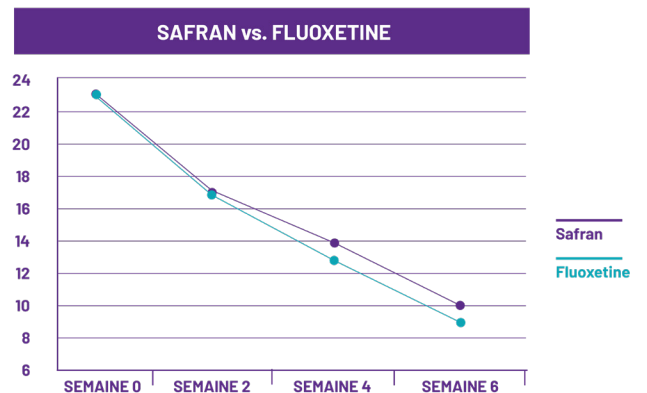
(Source: Skaper et al., 2018, p. 15)

Au cours des études cliniques, non seulement le safran a exprimé des propriétés antidépresseives significativement plus élevées que celles du placebo, mais s'est également avéré aussi efficace que les antidépresseurs classiques tels que l'imipramine et la fluoxétine (Prozac) (Akhondzadeh Basti et al., 2007).



**Figure 4. Comparaison directe du safran à l'imipramine dans le traitement de la dépression.**

(Akhondzadeh et al., 2004)



**Figure 5. Comparaison directe du safran à la fluoxétine dans le traitement de la dépression.**

(Noorbala et al., 2005)

Hausenblas et al. (2013) ont effectué une méta analyse de cinq essais randomisés contrôlés publiés ayant évalué les effets de la supplémentation en safran sur les symptômes de la dépression chez les participants atteints de TDM. Les résultats ont montré une taille d'effet importante pour la supplémentation en safran par rapport au placebo dans le traitement des symptômes dépressifs ( $P < 0,001$ ) et une taille d'effet nulle entre le groupe recevant la supplémentation en safran et celui recevant les antidépresseurs ( $MES = -0,15; n=3$ ). Ces résultats indiquent

## Safran : l'épice la plus précieuse au monde

que la supplémentation en safran a significativement réduit les symptômes de la dépression par rapport au placebo, et qu'il y a eu peu ou pas de différence entre l'efficacité du safran et celle des antidépresseurs.

Une étude de Shahmansouri *et al.* (2014) a comparé les effets de la supplémentation en safran à ceux de la fluoxétine chez des patients cardiaques atteints de TDM et qui avaient subi une intervention coronarienne percutanée. Ces chercheurs ont découvert qu'un traitement à court terme (6 semaines) avec une supplémentation en safran produisait des améliorations similaires à celles des médicaments antidépresseurs sur les symptômes de la dépression.

Une méta-analyse relativement récente, effectuée par Lopresti et Drummond (2017), a confirmé les résultats d'une méta-analyse antérieure selon lesquelles le safran avait des effets thérapeutiques plus importants dans les essais comparatifs avec placebo, et, comparativement aux antidépresseurs, avait des effets antidépresseurs d'efficacité similaire. Aucune différence statistique n'a été observée entre les effets indésirables du placebo et ceux du safran, ce qui met en évidence l'innocuité du traitement au safran. Tout récemment, une méta-analyse de Tóth *et al.* (2019) a révélé que le safran était efficace pour le traitement des TDM.

Une récente étude clinique randomisée à double insu de Ghajar *et al.* (2017) a comparé le safran au citalopram, le plus récent des benzodiazépines d'ordonnance utilisé pour traiter la dépression légère à modérée et l'anxiété qui l'accompagne (30 patients dans chaque groupe). Les résultats de cet essai de 6 semaines ont révélé que le safran est aussi sûr et efficace que le citalopram. La pertinence clinique de cette observation a été soulignée par l'amélioration des valeurs des deux paramètres cliniques standards à savoir la dépression de Hamilton (HAM-D) et l'anxiété de Hamilton (HAM-A) dans les deux groupes. De plus, des doses similaires -30 mg de safran contre 40 mg de citalopram - ont été utilisées dans cette étude, ce qui revêt une importance particulière, car la dose de plante requise est généralement cinq à dix fois supérieure à celle du médicament d'ordonnance. Les chercheurs ont émis l'hypothèse que le safran pourrait procurer encore plus d'effets bénéfiques à fortes doses.

Lors d'une étude chez des mères atteintes de dépression post-partum légère à modérée, les chercheurs ont pu noter les effets positifs du safran sur la réduction de l'anxiété et l'amélioration de l'humeur (Tabeshpour *et al.*, 2017).

## EFFETS COGNITIFS

### Maladies de Parkinson et d'Alzheimer :

l'utilisation du safran chez les animaux a montré des effets neuro-protecteurs dans un modèle de maladie de Parkinson, empêchant la détérioration de la mémoire et améliorant les aptitudes cognitives spatiales à la suite d'une

hypoperfusion cérébrale chronique. Plusieurs études chez l'homme ont été effectuées sur des sujets souffrant de la maladie de Parkinson. Les résultats obtenus ont tout de même confirmé ceux des études chez les animaux, malgré le nombre limité de participants.

La maladie d'Alzheimer est la forme la plus courante de démence dans laquelle la mort des cellules cérébrales provoque la perte de mémoire et le déclin cognitif. Plusieurs facteurs interviennent dans le développement et l'évolution de la maladie d'Alzheimer. Malheureusement, les traitements médicaux actuellement disponibles ne peuvent que soulager ou retarder modestement les symptômes cognitifs.

La recherche à ce jour s'est beaucoup plus appesantie sur le développement de traitements destinés à éliminer les agrégats de  $\beta$  amyloïdes (A $\beta$ ) et de protéine tau responsables de la maladie. Les propriétés biologiques du safran, plus particulièrement ceux de la crocine qui est son principal constituant, ont été largement étudiées sur de nombreuses affections, y compris la démence et les lésions cérébrales traumatiques.

### Crocine :

La crocine est un antioxydant unique, en raison de sa nature de caroténoïde et de son hydrosolubilité. Finley et Gao (2017) ont examiné les effets protecteurs multifonctionnels de la crocine dans le cerveau et soulignent son rôle de cible thérapeutique (supplément ou médicament) prometteuse pour prévenir ou traiter la maladie d'Alzheimer.

### L'étude d'Akhondzadeh :

Un des géants de la recherche sur le safran, le nommé Akhondzadeh, en collaboration avec ses collègues, a mené une étude à double insu et contrôlée contre placebo de 16 semaines sur le safran chez les patients souffrant de la maladie d'Alzheimer légère à modérée. Les mesures des paramètres d'évaluation de la fonction cognitive des 46 patients ayant participé à cette étude ont montré des résultats significativement meilleurs chez ceux traités à la dose quotidienne de 30 mg de safran, en comparaison avec le groupe placebo (Akhondzadeh *et al.*, 2010).

Dans une étude clinique portant sur la cognition, l'extrait éthanolique de safran a exprimé une activité similaire à celle des médicaments d'ordonnance donépézil et mémantine sur la réduction du déclin cognitif chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer légère à modérée, puis modérée à sévère (Farokhnia *et al.*, 2014). Aucune différence n'a été observée entre les effets secondaires du groupe traité à l'extrait de safran et ceux du groupe placebo. L'étude a seulement duré quelques mois, un temps assez court pour le traitement, vue la nature de la maladie. Une plus longue durée d'étude et une dose plus élevée auraient certainement donné de bien meilleurs résultats.

### Schizophrénie :

un seul essai clinique a été réalisé jusqu'ici en ce qui concerne l'évaluation de l'innocuité et de la tolérance (différent de l'efficacité) du safran sur la schizophrénie. Cette étude à double insu contrôlée contre placebo a été menée sur 61 patients souffrants de schizophrénie à qui on avait administré un traitement au safran (standardisé à 15 mg de crocine) ou le placebo, pendant 12 semaines consécutives. Les résultats de ces études ont confirmé l'innocuité du safran et montré une amélioration sur divers paramètres de la maladie. Le mécanisme d'action envisagé suggère qu'une diminution des taux de glutamate induite par le safran et ses constituants serait à l'origine des effets bénéfiques des crocines actives, bien qu'ils soient aussi attribuables à leurs puissantes propriétés antioxydantes (Mousavi *et al.*, 2015).

### Effets neuro-protecteurs

De nombreuses études sur les animaux ont confirmé l'efficacité du safran pour protéger les cellules neuronales contre l'endommagement par diverses substances nocives.

Une étude de Asadollahi *et al.* (2019) chez l'homme a mis en évidence les effets neuro-protecteurs à court et à long terme du safran sur des patients présentant un AVC ischémique. Cette étude s'est néanmoins avérée limitée en raison du faible nombre de participants (n=20).

### Trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité

Une étude portant sur l'évaluation des effets du safran sur les cas de trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) menée par Baziar *et al.* (2019) a comparé le safran au Ritalin (méthylphénidate) suivant un modèle randomisé à double insu et contrôlé contre placebo. L'étude a duré 6 semaines et au total 54 enfants (âgés de 7 à 17 ans) y ont participé. Les doses utilisées étaient similaires et comprises entre 20 et 30 mg pour le méthylphénidate et 20 et 30 mg pour l'extrait de safran. Les symptômes ont été examinés en utilisant l'échelle d'évaluation du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité du parent et de l'enseignant (ADHD-RS-IV), au début de l'étude puis à la fin de la 3<sup>e</sup> et de la 6<sup>e</sup> semaine. Les résultats obtenus ont montré des similarités frappantes : aucune différence d'efficacité n'a été observée entre les deux produits.

Ce résultat présente un intérêt immense, étant donné que le TDAH est l'un des troubles mentaux les plus courants, avec une prévalence de 3 à 7 % chez les enfants d'âge scolaire et que ses symptômes persistent chez 60 % de personnes à l'âge adulte. L'incidence du TDAH chez les adultes est estimée à 4 %. De plus, 30 % d'enfants souffrant de TDAH ne répondent pas favorablement au traitement au méthylphénidate, et les effets secondaires de ce médicament emmènent généralement les patients à arrêter le traitement (Spencer *et al.*, 1996). Bien que cette étude ne soit que préliminaire (en attendant que des études plus

poussées soient menées), c'est tout de même un progrès significatif dans la recherche sur le TDAH.

### Effets sur le diabète et le syndrome métabolique

Dans un essai clinique à simple insu et contrôlé contre placebo mené sur des patients souffrant du diabète sucré de type 2 (n=208), les effets du safran ont été évalués et comparés à ceux de la cannelle, de la cardamome et du gingembre. Ces suppléments alimentaires à base de plantes ont montré des effets bénéfiques significatifs sur les taux de cholestérol, mais pas sur la glycémie, le stress oxydatif et l'inflammation (Azimi *et al.*, 2014). Néanmoins, dans une autre étude, l'extrait hydroalcoolique de safran a amélioré la glycémie en abaissant les valeurs de glycémie à jeun chez les patients souffrant du diabète sucré de type 2 (n=54) (Milajerdi *et al.*, 2018). Une étude plus récente de Jam *et al.* (2017) portant sur les effets de la crocine sur les symptômes de la dépression a montré une diminution des taux de lipides chez les patients souffrant du syndrome métabolique.

### Effets sur la santé cardiovasculaire

Les maladies cardiovasculaires (MCV) couvrent un ensemble de problèmes de santé, notamment l'infarctus du myocarde, l'insuffisance cardiaque et l'AVC. L'inflammation joue un rôle essentiel dans l'artériosclérose des MCV. Au début de l'athérogénèse, l'inflammation de la couche la plus interne des vaisseaux sanguins stimule une multitude de médiateurs pro-inflammatoires, notamment les cytokines et les chimiokines, ainsi que la libération des molécules d'adhésion responsables de l'« adhésivité » des lipides, des cellules, des débris et autres minéraux, et favorise la formation de la plaque.

Le stress oxydatif peut également jouer un rôle important dans l'athérogénèse. Il s'agit d'un processus au cours duquel il y a surproduction de dérivés réactifs de l'oxygène (ERO), qui peut également être l'un des événements déclencheurs de l'inflammation. Le safran a une très grande capacité antioxydante qui, associée à son effet d'obstruction des canaux calciques, peut entraîner le relâchement des vaisseaux sanguins aboutissant à un effet hypotenseur et à la diminution de la pression artérielle moyenne.

La protéine de transfert des esters de cholestérol (CETP) présente dans le cytoplasme joue un rôle important dans la modulation des lipides plasmatiques et des taux de lipoprotéines. L'inhibition de la CETP peut conduire à une augmentation des taux de cholestérol HDL et une diminution des taux de cholestérol LDL, et peut constituer une nouvelle stratégie pour la réduction du risque de MCV. Dans une étude clinique, les patients souffrant du syndrome



## Safran : l'épice la plus précieuse au monde

métabolique et prenant des suppléments de la crocine ont exprimé une diminution significative des niveaux de CETP et une augmentation des taux de cholestérol HDL (Javandoost *et al.*, 2017).

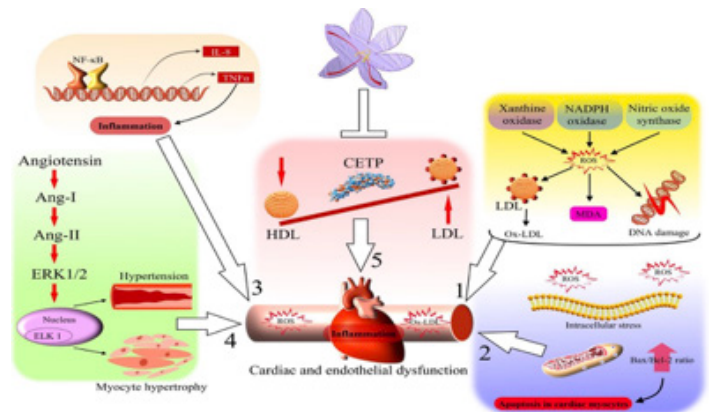
D'autres suggestions de mécanismes d'action pouvant conduire à l'effet de diminution des taux de lipides du safran incluent l'inhibition de l'activité de la lipase pancréatique, la diminution de l'absorption des lipides et du cholestérol, et la diminution de l'oxydation des lipoprotéines. crocin supplements had significantly decreased CETP and increased HDL levels (Javandoost *et al.*, 2017).

Le safran est le principal élément responsable des effets hypotenseurs du safran. Une forte dose de safran (400 mg) a conduit à une diminution significative de la pression artérielle systolique chez des sujets sains, ainsi qu'à une diminution de la pression artérielle moyenne (Modaghegh *et al.*, 2008).

Dans une autre étude clinique, des chercheurs ont noté une diminution significative des taux de cholestérol total et de triglycérides (par rapport aux valeurs obtenues au début de l'étude), après 6 semaines de supplémentation au safran (standardisé en crocine) chez les patients souffrant du syndrome métabolique (Kermani *et al.*, 2017).

Dès 1988, Verma et Bordia ont noté une diminution significative de l'oxydation des molécules de cholestérol LDL chez les patients souffrant de coronaropathie après l'administration (dans du lait) de 50 mg de safran à raison de deux fois par jour. Ils ont en outre émis l'hypothèse que le safran était capable d'améliorer la santé cardiovasculaire en raison de ses puissantes propriétés antioxydantes.

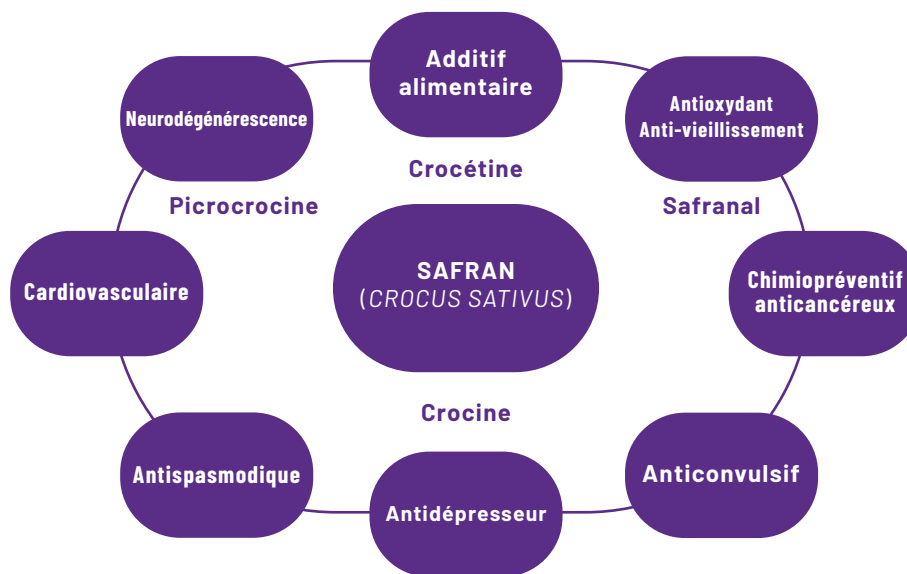
Une méta-analyse de dix études portant sur plus de 600 patients a montré une diminution significative de la pression artérielle diastolique, de la masse corporelle et du tour de taille dans le groupe traité au safran (Pourmasoumi *et al.*, 2019).



**Figure 6. Illustration des différents mécanismes d'action du safran dans les cas de MVC.**

(Source: Ghaffari & Roshanravan, 2019, p.25)

## FIGURE 7. RÉCAPITULATIF DES PRINCIPAUX COMPOSÉS BIOLOGIQUEMENT ACTIFS DU SAFRAN ET LEURS PRINCIPALES FONCTIONS



## Safran : l'épice la plus précieuse au monde

### Effets antioxydants et anti-inflammatoires

Les composés actifs du safran – la crocétine, les crocines et le safranal – sont les principales molécules responsables des propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires qui concourent à une augmentation de la protection contre divers dérivés réactifs de l'oxygène et de l'azote, et contre les cytokines pro-inflammatoires.

De nombreuses études ont confirmé que la crocine et la crocétine qui sont des caroténoïdes de safran ont une grande capacité de neutralisation des radicaux libres, suivies du safranal. Ceci est certainement dû à leur capacité à céder un atome d'hydrogène aux radicaux libres.

De nombreuses études ont confirmé les effets anti-inflammatoires du safran sur divers composés biologiquement actifs en raison de leurs effets inhibiteurs poussés sur les cyclooxygénases 1 et 2 (enzymes COX1 et 2) et sur la production de la prostaglandine E2 et la suppression de l'expression des gènes inflammatoires à travers l'augmentation de l'activité de l'histone désacétylase.

### Effets sur la santé sexuelle

Pendant des siècles, le safran a été présenté comme étant un aphrodisiaque. Des études ayant examiné les effets de la supplémentation en safran sur la fonction sexuelle ont montré divers résultats. Modabbernia *et al.* (2012) ont découvert que l'administration d'une dose quotidienne de 30 mg de safran pendant 4 semaines était efficace pour le traitement du dysfonctionnement érectile induit par la fluoxétine. Les effets indésirables du safran étaient comparables à ceux du placebo, ce qui semble intéressant étant donné qu'il existe une grande probabilité que des effets indésirables importants et potentiellement graves surviennent pendant une thérapie médicamenteuse dans les cas de dysfonctionnements sexuels induits par la prise d'un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS). Cependant, l'étude du dysfonctionnement sexuel dû à des causes autres n'a pas pu mettre en évidence un effet bénéfique du safran; par exemple, chez les hommes stériles souffrant d'oligoasthénospermie parasitaire idiopathique en comparaison avec le placebo (Safarinejad *et al.*, 2011) et chez les hommes présentant un dysfonctionnement érectile en comparaison avec le sildénafil (Safarinejad *et al.*, 2010).

De plus, Kashani *et al.* (2013) ont mené une étude chez des femmes souffrant de dépression majeure stabilisée sous fluoxétine et qui éprouvaient des sentiments subjectifs de dysfonctionnement sexuel. Le groupe des femmes randomisées pour recevoir le safran à la dose quotidienne de 30 mg a exprimé une amélioration significative de la fonction sexuelle par rapport au groupe placebo.

Il est possible que le safran soit efficace pour le traitement du dysfonctionnement sexuel lié aux antidépresseurs (p. ex. la fluoxétine); mais autrement, ses propriétés aphrodisiaques sont sans fondement scientifique.

**Syndrome prémenstruel :** Agha-Hosseini *et al.* (2008) ont étudié les effets de la dose quotidienne de 30 mg de safran sur le syndrome prémenstruel (SPM). Il en est ressorti que les femmes traitées au safran ont exprimé une amélioration des symptômes et des niveaux de dépression, en comparaison avec le placebo.

**Symptômes de la ménopause :** Kashani *et al.* (2018) ont évalué les effets de l'extrait standardisé de safran sur les bouffées de chaleur chez les femmes ménopausées et ont noté une diminution significative des symptômes par rapport au groupe placebo.

## RÉSUMÉ

Avec plus de 150 composés identifiés dans cette plante hautement prisée, le safran possède plusieurs utilisations traditionnelles pour la santé, de la réduction de l'inflammation au soulagement du SPM. Le nombre sans cesse croissant de recherches sur le safran confirme de plus en plus son rôle thérapeutique pour améliorer l'humeur, équilibrer les niveaux d'homocystéine, l'anxiété et bien plus. Elle apporte un soutien naturel aux neurotransmetteurs qui modulent diverses fonctions, y compris l'humeur et le sommeil. Les études réalisées à ce jour confirment son efficacité dans la gestion des symptômes dépressifs, avec des mécanismes d'action vraisemblablement similaires à ceux d'antidépresseurs d'ordonnance. Il a également été démontré que le safran possède des effets similaires au GABA et qu'il aide à apaiser les sentiments d'inquiétude. Il a été cliniquement prouvé que le safran peut être utile pour la gestion du stress et comme soutien de l'équilibre de l'humeur. Les avantages du safran pour la santé continuent de se multiplier à travers les études scientifiques.

## RÉFÉRENCES

1. Abedimanesh, N., Ostadrahimi, A., Bathaie, S.Z., Abedymanesh, S., Motlagh, B., Jafarabadi, M.A., & Sadeghi, M.T. (2017). 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. *Iranian Red Crescent Medical Journal*, 19(9):e13676. <https://doi.org/10.5812/ircmj.13676>.
2. Agha-Hosseini, M., Kashani, L., Aleyaseen, A., Ghoreishi, A., Rahmanpour, H., Zarrinara, A.R., & Akhondzadeh, S. (2008). *Crocus sativus* L. (saffron) in the treatment of premenstrual syndrome: A double-blind, randomized and placebo-controlled trial. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 115(4), 515-519.
3. Akhondzadeh Basti, A., Moshiri, E., Noorbala, A.A., Jamshidi, A.H., Abbasi, S.H., & Akhondzadeh, S. (2007). Comparison of petal of *Crocus sativus* L. and fluoxetine in the treatment of depressed outpatients: A pilot double-blind randomized trial. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 31(2), 439-442.
4. Akhondzadeh, S., Fallah-Pour, H., Afkham, K., Jamshidi, A.H., & Khalighi-Cigaroudi, F. (2004). Comparison of *Crocus sativus* L. and imipramine in the treatment of mild to moderate depression: A pilot double-blind randomized trial [ISRCTN45683816]. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 4:12. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-4-12>
5. Akhondzadeh, S., Sabet, M.S., Harirchian, M.H., Togha, M., Cheraghmakani, H., Razeghi, S.,...Moradi, A. (2010). Saffron in the treatment of patients with mild to moderate Alzheimer's disease: A 16-week, randomized and placebo-controlled trial. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 35(5), 581-588.
6. Akhondzadeh, S., Tahmacebi-Pour, N., Noorbala, A.A., Amini, H., Fallah-Pour, H., Jamshidi, A.H., & Khani, M. (2005). *Crocus sativus* L. in the treatment of mild to moderate depression: A double-blind, randomized and placebo-controlled trial. *Phytotherapy Research*, 19(2), 148-151.
7. Asadollahi, M., Nikdokht, P., Hatef, B., Sadr, S.S., Sahraei, H., Assarzagadan, F., & Pirzad Jahromi, G. (2019). Protective properties of the aqueous extract of saffron (*Crocus sativus* L.) in ischemic stroke, randomized clinical trial. *Journal of Ethnopharmacology*, 238:111833. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.111833>
8. Azimi, P., Ghiasvand, R., Feizi, A., Hariri, M., & Abbasi, B. (2014). Effects of cinnamon, cardamom, saffron, and ginger consumption on markers of glycemic control, lipid profile, oxidative stress, and inflammation in type 2 diabetes patients. *Review of Diabetic Studies*, 11(3-4), 258-266.
9. Baziar, S., Aqamolaei, A., Khadem, E., Mortazavi, S.H., Naderi, S., Sahebolzamani, E., Akhondzadeh, S. (2019). *Crocus sativus* L. versus methylphenidate in treatment of children with attention-deficit/hyperactivity disorder: A randomized, double-blind pilot study. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 29(3), 1-8.
10. Farokhnia, M., Shafiee Sabet, M., Iranpour, N., Gougol, A., Yekehtaz, H., Alimardani R, Akhondzadeh S. (2014). Comparing the efficacy and safety of *Crocus sativus* L. with memantine in patients with moderate to severe Alzheimer's disease: A double-blind randomized clinical trial. *Human Psychopharmacology Clinical and Experimental*, 29(4), 351-359.
11. Finley, J.W., & Gao, S. (2017). A perspective on *Crocus sativus* L. (saffron) constituent crocin: A potent water-soluble antioxidant and potential therapy for Alzheimer's disease. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 65(5), 1005-1020.
12. Ghaffari, S., & Roshanravan, N. (2019). Saffron: An updated review on biological properties with special focus on cardiovascular effects. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 109, 21-27.
13. Ghajar, A., Neishabouri, S.M., Velayati, N., Jahangard, L., Matinnia, N., Haghghi, M., Akhondzadeh, S. (2017). *Crocus sativus* L. versus citalopram in the treatment of major depressive disorder with anxious distress: A double-blind, controlled clinical trial. *Pharmacopsychiatry*, 50(4), 152-160.
14. Hausenblas, H.A., Saha, D., DUBYAK, P.J., & Anton, S.D. (2013). Saffron (*Crocus sativus* L.) and major depressive disorder: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Journal of Integrative Medicine*, 11(6), 377-383.
15. Jam, I.N., Sahebkar, A.H., Eslami, S., Mokhber, N., Nosrati, M., Khademi, M.,...Abbasi M. (2017). The effects of crocin on the symptoms of depression in subjects with metabolic syndrome. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, 26(6), 925-930.
16. Javandoost, A., Afshari, A., Nikbakht-Jam, I., Khademi, M., Eslami, S., Nosrati, M., Mohajeri, A. (2017). Effect of crocin, a carotenoid from saffron, on plasma cholesteryl ester transfer protein and lipid profile in subjects with metabolic syndrome: A double blind randomized clinical trial. *ARYA Atherosclerosis*, 13(5), 245-252.
17. Jelodar, G., Javid, Z., Sahraian, A., & Jelodar, S. (2018). Saffron improved depression and reduced homocysteine level in patients with major depression: A randomized, double-blind study. *Avicenna Journal of Phytomedicine*, 8(1), 43-50.
18. Kashani, L., Esalatmanesh, S., Eftekhari, F., Salimi, S., Foroughifar, T., Etesam, F.,...Akhondzadeh, S. (2018). Efficacy of *Crocus sativus* (saffron) in treatment of major depressive disorder associated with post-menopausal hot flashes: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 297(3), 717-724.
19. Kashani, L., Esalatmanesh, S., Saedi, N., Niroomand, N., Ebrahimi, M., Hosseini, M., Akhondzadeh, S. (2017). Comparison of saffron versus fluoxetine in treatment of mild to moderate postpartum depression: A double-blind, randomized clinical trial. *Pharmacopsychiatry*, 50(2), 64-68.
20. Kashani, L., Raisi, F., Saroukhani, S., Sohrabi, H., Modabbernia, A., Nasehi, A.A., Akhondzadeh, S. (2013). Saffron for treatment of fluoxetine-induced sexual dysfunction in women: Randomized double-blind placebo-controlled study. *Human Psychopharmacology*, 28(1), 54-60.
21. Kermani, T., Kazemi, T., Molki, S., Ilkhani, K., Sharifzadeh, G., & Rajabi, O. (2017). The efficacy of crocin of saffron (*Crocus sativus* L.) on the components of metabolic syndrome: A randomized controlled clinical trial. *Journal of Research in Pharmacy Practice*, 6(4), 228-232.
22. Lopresti, A.L., & Drummond, P.D. (2017). Efficacy of curcumin, and a saffron/curcumin combination for the treatment of major depression: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Affective Disorders*, 207, 188-196.
23. Masinaei Nezhad, N., Abdullahi Mohammad, A.Q., Hashemi Bonjar, Z.S, et al. (2005). Effect of *Crocus sativus* L. (saffron) on depression among students of Zabol Faculty of Medical Sciences. [Poster abstract of the XVIIIth World Congress of Neurology]. *Journal of Neurological Sciences*, 238, S516-S517.
24. Mazidi, M., Shemshian, M., Mousavi, S.H., Norouzy, A., Kermani, T., Moghiman, T., Ferns, G.A. (2016). A double-blind, randomized and placebo-controlled trial of Saffron (*Crocus sativus* L.) in the treatment of anxiety and depression. *Journal of Complementary and Integrative Medicine*, 13(2), 195-199.
25. Milajerdi, A., Jazayeri, S., Hashemzadeh, N., Shirzadi, E., Derakhshan, Z., Djazayeri, A., & Akhondzadeh, S. (2018). The effect of saffron (*Crocus sativus* L.) hydroalcoholic extract on metabolic control in type 2 diabetes mellitus: A triple-blinded randomized clinical trial. *Journal of Research in Medical Sciences*, 23:16. [https://doi.org/10.4103/jrms.JRMS\\_286\\_17](https://doi.org/10.4103/jrms.JRMS_286_17)
26. Modabbernia, A., Sohrabi, H., Nasehi, A.A., Raisi, F., Saroukhani, S., Jamshidi, A., Akhondzadeh S. (2012). Effect of saffron on fluoxetine-induced sexual impairment in men: Randomized double-blind placebo-controlled trial. *Psychopharmacology (Berl)*, 223(4), 381-388.
27. Modaghegh, M.H., Shahabian, M., Esmaeili, H.A., Rajbai, O., & Hosseinzadeh, H. (2008). Safety evaluation of saffron (*Crocus sativus*) tablets in healthy volunteers. *Phytomedicine*, 15(12), 1032-1037.
28. Moshiri, E., Basti, A.A., Noorbala, A.A., Jamshidi, A.H., Hesameddin Abbasi, S., & Akhondzadeh, S. (2006). *Crocus sativus* L. (petal) in the treatment of mild-to-moderate depression: A double-blind, randomized and placebo-controlled trial. *Phytomedicine*, 13(9-10), 607-611.
29. Mousavi, B., Bathaie, S.Z., Fadaei, F., Ashtari, Z., Ali Beigi, N., Farhang, S., Heidarzadeh, H. (2015). Safety evaluation of saffron stigma (*Crocus sativus* L.) aqueous extract and crocin in patients with schizophrenia. *Avicenna Journal of Phytomedicine*, 5(5), 413-419.
30. Noorbala, A.A., Akhondzadeh, S., Tahmacebi-Pour, N., & Jamshidi, A.H. (2005). Hydro-alcoholic extract of *Crocus sativus* L. versus fluoxetine in the treatment of mild to moderate depression: A double-blind, randomized pilot trial. *Journal of Ethnopharmacology*, 97(2), 281-284.
31. Petrakis, E.A., Cagliani, L.R., Polissiou, M.G., & Consonni, R. (2015). Evaluation of saffron (*Crocus sativus* L.) adulteration with plant adulterants by 1H NMR metabolite fingerprinting. *Food Chemistry*, 173, 890-896.

### RÉFÉRENCES (cont).

32. Pourmasoumi, M., Hadi, A., Najafgholizadeh, A., Kafeshani, M., & Sahebkar A. (2019). Clinical evidence on the effects of saffron (*Crocus sativus* L.) on cardiovascular risk factors: A systematic review meta-analysis. *Pharmacological Research*, 139, 348-359.
33. Rezaee Khorasany, A.R., & Hosseinzadeh, H. (2016). Therapeutic effects of saffron (*Crocus sativus* L.) in digestive disorders: A review. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 19(5), 455-469.
34. Safarinejad, M.R., Shafiei, N., & Safarinejad, S. (2010). An open label, randomized, fixed-dose, crossover study comparing efficacy and safety of sildenafil citrate and saffron (*Crocus sativus* Linn.) for treating erectile dysfunction in men naïve to treatment. *International Journal of Impotence Research*, 22(4), 240-50.
35. Safarinejad, M.R., Shafiei, N., & Safarinejad, S. (2011). A prospective double-blind randomized placebo-controlled study of the effect of saffron (*Crocus sativus* Linn.) on semen parameters and seminal plasma antioxidant capacity in infertile men with idiopathic oligoasthenoteratozoospermia. *Phytotherapy Research*, 25(4), 508-516.
36. Saffron. (2018, January 29). Retrieved from <https://www.drugs.com/npp/saffron.html>
37. Shafiee, M., Arekhi, S., Omranzadeh, A., & Sahebkar A. (2018). Saffron in the treatment of depression, anxiety and other mental disorders: Current evidence and potential mechanisms of action. *Journal of Affective Disorders*, 227, 330-337.
38. Shahmansouri, N., Farokhnia, M., Abbasi, S.H., Kassaian, S.E., Noorbala Tafti, A.A., Gougol, A., Akhondzadeh, S. (2014). 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. *Journal of Affective Disorders*, 155, 216-222.
39. Shemshian, M., Sadeghi, A., Kermani, T., Seyed, H.M., Tavalae, S., Norouzi, A., Habibolah, E., & Ghayour-Mobarhan, M. (2011). Saffron (*Crocus sativus*) in the treatment of anxiety and depression: A double-blind, randomized and placebo-controlled trial. *Clinical Biochemistry*, 44(13), S118.
40. Spencer, T., Biederman, J., Wilens, T., Harding, M., O'Donnell, D., & Griffin, S. (1996). Pharmacotherapy of attention-deficit hyperactivity disorder across the life cycle. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 35(4), 409-432.
41. Srivastava, R., Ahmed, H., Dixit, R.K., Dharamveer, & Saraf, S.A. (2010). *Crocus sativus* L.: A comprehensive review. *Pharmacognosy Reviews*, 4(8), 200-208.
42. Tabeshpour, J., Sobhani, F., Sadjadi, S.A., Hosseinzadeh, H., Mohajeri, S.A., Rajabi, O, Eslami, S. (2017). A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of saffron stigma (*Crocus sativus* L.) in mothers suffering from mild-to-moderate postpartum depression. *Phytomedicine*, 36, 145-152.
43. Tóth, B., Hegyi, P., Lantos, T., Szakács, Z., Kerémi, B., Varga, G., Csupor, D. (2019). The efficacy of saffron in the treatment of mild to moderate depression: A meta-analysis. *Planta Medica*, 85(1), 24-31.
44. Verma, S.K., & Bordia, A. (1998). Antioxidant property of saffron in man. *Indian Journal of Medical Sciences*, 52(5), 205-207.



## ANNEXE 1 : LISTE D'ÉTUDES PORTANT SUR LES EFFETS DU SAFRAN SUR LA DÉPRESSION/ANXIÉTÉ.

Groupe de population	Gravité de la dépression	Administration du safran	Comparaison	Résultats	Référence
Patients souffrant de TDM et d'anxiété	modérée	30 mg/jour (15 mg d'extrait de safran/capsule)	Citalopram	Efficacité similaire à celle du citalopram	Ghajar 2017
Patients souffrant de dépression et d'anxiété	légère à modérée	100 mg/jour (50 mg de stigmates séchés/capsule)	Placebo	Effet significatif sur le rapport IDB/IAB en comparaison avec le placebo	Mazidi 2016
Patients adultes externes souffrant de dépression	modérée	30 mg/jour (15 mg d'extrait éthanolique [éthanol 80 %] de pétales/capsule)	Fluoxétine	Efficacité similaire à celle de la fluoxétine	Akhondzadeh Basti 2007
Patients externes adultes souffrant de dépression	modérée	30 mg/jour (15 mg d'extrait éthanolique [éthanol 80 %] de pétales/capsule)	Placebo	Résultats nettement meilleurs que ceux du placebo	Moshiri 2006
Patients externes adultes souffrant de dépression	modérée	30 mg/jour (15 mg d'extrait éthanolique [éthanol 80 %] de safran/capsule)	Placebo	Résultats nettement meilleurs que ceux du placebo	Akhondzadeh 2005
Patients externes adultes souffrant de dépression	modérée	30 mg/jour (15 mg d'extrait éthanolique [éthanol 80 %] de safran/capsule)	Fluoxétine	Efficacité similaire à celle de la fluoxétine	Noorbala 2005
Patients externes adultes souffrant de dépression	légère à modérée	30 mg/jour (TDS) (15 mg d'extrait éthanolique [éthanol 80 %] de safran/capsule)	Imipramine	Efficacité similaire à celle de l'imipramine	Akhondzadeh 2004
Patients adultes	Échelle de dépression de Beck	100 mg/jour	Placebo	Les valeurs de l'IDB ont baissé d'environ la moitié, comparées à celles du groupe placebo.	Shemshian 2011
Étudiants en médecine	Échelle de dépression de Beck	Ont consommé du thé à base de safran, à raison de 3 fois par jour	Avant-test Après-test	Diminution des valeurs moyennes	Masinaei Nezhad 2005
Les malades cardiaques présentant un TDM ayant subi une ICP	légère à modérée	30 mg/jour (15 mg d'extrait de safran/capsule)	Fluoxétine	Efficacité similaire à celle de la fluoxétine	Shahmansouri 2014

## Safran: L'épice la plus précieuse au monde

Groupe de population	Gravité de la dépression	Administration du safran	Comparaison	Résultats	Référence
Patients souffrant de la maladie coronarienne	modérée	(30 mg d'extrait aqueux de safran/capsule)	Placebo	Diminution significative des valeurs de l'IDB	Abedimanesh 2017
Patients atteints de SMet et de dépression	Échelle de dépression de Beck	30 mg de crocine (15 mg/comprimé)	Placebo	Résultats nettement meilleurs que ceux du placebo	Jam 2017
Femmes (de 20 à 45 ans) au cycle menstruel régulier et présentant un SPM sur au moins 6 mois	Échelle de dépression HAM-D	30 mg/jour (15 mg deux fois par jour)	Placebo	Efficace pour soulager les symptômes du SPM, y compris la dépression	Agha-Hosseini 2008
Femmes (de 18 à 45 ans) souffrant de dépression post-partum	légère à modérée	30 mg/day (15 mg saffron extract/capsule)	Fluoxétine	Efficacité similaire à celle de la fluoxétine	Kashani 2017
Breastfeeding mothers with post-partum depression	légère à modérée	30 mg/jour (15 mg de safran/comprimé)	Placebo	Effet plus significatif sur les valeurs de l'IDB que le placebo	Tabeshpour 2017
Post-menopausal women with MDD associated with hot flashes	légère	30 mg/jour (15 mg d'extrait de safran/capsule)	Placebo	Amélioration significative des symptômes par rapport au placebo	Kashani 2018

**IDB, Inventaire de dépression de Beck; IAB, Inventaire d'anxiété de Beck; HAM-D, Échelle de dépression de Hamilton; HAM-A, Échelle d'anxiété de Hamilton; TDM, Trouble dépressif majeur; SMet, syndrome métabolique; ICP, Intervention coronarienne percutanée; SPM, syndrome prémenstruel**

# Notes

