RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
Liberté
Égalité
Fraternité

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE
Faculté de santé

DEPARTEMENT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNÉE : 2025 THESE 2025/TOU3/2040

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

FRANCES AURELIEN

LA RHODIOLE ROSE (RHODIOLA ROSEA), UNE PLANTE ADAPTOGÈNE : UTILISATIONS ET BIENFAITS SUR LA SANTÉ.

Le 20/05/2025

Directrice de thèse : Madame le Docteur FONDERE Sylvie

JURY

Président : Madame le Docteur CAZALBOU Sophie
1er assesseur : Madame le Docteur FONDERE Sylvie
2ème assesseur : Madame le Docteur TERRES Kathleen
3ème assesseur : Monsieur le Docteur CHAMBAULT Rémy

PERSONNEL ENSEIGNANT
du Département des Sciences Pharmaceutiques de la Faculté de santé
au 22/01/2025

Professeurs Emérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie
M. PARINI A.	Physiologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PASQUIER C.	Bactériologie – Virologie
M. PUISSET F.(*)	Pharmacie Clinique
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B. (Directrice-adjointe)	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique
M. BOUAJILA J. (*)	Chimie Analytique
Mme BOUTET E.	Toxicologie – Sémiologie
Mme COLACIOS C.(*)	Immunologie
Mme COSTE A.	Parasitologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Doyen-directeur)	Physiologie
Mme DERAEVE C.	Chimie Thérapeutique
Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAUMONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
Mme WHITE-KONING M.	Mathématiques

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
Mme KELLER L.	Biochimie
Mme ROUCH L(*)	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S.	Biophysique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

Universitaires

M. ANTRAYGUES Kevin	Chimie Thérapeutique
Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C. (*)	Biophysique
M. BROUILLET F(*).	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme COMPAGNE Nina	Chimie Pharmaceutique
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
M. FARGE Thomas	Physiologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme GADEA A.	Pharmacognosie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C. (*)	Pharmacognosie
M. LE NAOUR A.	Toxicologie
M. LEMARIE A.(*)	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MONFERRAN S (*)	Biochimie
M. PILLOUX L.	Microbiologie
Mme ROYO J.	Chimie Analytique
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires

Mme CLARAZ P.	Pharmacie Clinique
Mme CHAGNEAU C.	Microbiologie
Mme DINTILHAC A.	Droit Pharmaceutique
Mme GERAUD M.	Biochimie
M. GRACIA M.	Pharmacologie
Mme PETIT A-E.	Pharmacie Clinique
Mme PEREZ P.	Hématologie
Mme STRUMIA M.	Pharmacie Clinique

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Mme CROSSAY E.	Pharmacognosie
Mme GRISETI H.	Biochimie
Mme MONIER M.	Microbiologie
M. SAOUDI M.	Pharmacie Galénique

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury :

Au **Docteur Sophie Cazalbou**, vous m'avez fait l'honneur de présider ce jury et de juger ce travail. Je vous prie de trouver ici l'expression de mon profond respect et de mon entière reconnaissance.

Au **Docteur Sylvie Fondere**, vous m'avez fait l'honneur d'accepter de diriger ce travail. Je vous remercie pour votre gentillesse, votre disponibilité et vos conseils tout au long de ce travail. J'ai eu la chance de travailler avec vous et j'ai été marqué par le dévouement dont l'équipe fait preuve à l'égard des patients, illustrant des valeurs professionnelles et humaines fortes.

Au **Docteur Kathleen Terres**, rencontrée à l'occasion du Diplôme Universitaire d'orthopédie à Besançon. De notre toute première discussion au musée de la Montre, une belle amitié est née, marquée par trois semaines aussi intenses que magiques. Merci pour votre bonne humeur, votre soutien, et tous ces moments partagés qui resteront gravés. J'espère vivement que cette fois-ci, ce sera à votre tour de descendre à Toulouse… peut-être pour un nouveau D.U. ?

Au **Docteur Rémy Chambault**, Je tiens à vous remercier sincèrement pour votre bienveillance et votre disponibilité. Mon stage de 5e année à vos côtés a été une super expérience. Je suis heureux de pouvoir vous compter aujourd'hui parmi mes amis.

À ma famille :

À mon grand-père de Taiwan, tu es parti trop tôt, et il est difficile de résumer en quelques mots tout ce que je ressens. Tu étais une personne incroyable, et j'aurais tellement aimé avoir plus de temps à partager à tes côtés.
Ta mémoire m'accompagne dans ce parcours, et je t'adresse une pensée profonde et émue. Tu restes dans mon cœur, aujourd'hui et pour toujours.

À mes parents, merci de m'avoir toujours soutenu et encouragé pendant toutes ces études.

À ma sœur, même si notre relation a parfois connu des difficultés, et que la vie ne nous offre que peu d'occasions de nous retrouver, tu gardes une place particulière dans mon cœur.

À la famille Pégourié, Je tiens à remercier du fond du cœur ma belle-famille pour son soutien, sa bienveillance et son accueil tout au long de ces années.
Une mention toute particulière à **Christiane**, qui a fait preuve d'une patience et d'une gentillesse en prenant le temps de relire et corriger cette thèse.

<u>À mes amis :</u>

Justine, dès notre première rencontre, tu as été là pour m'aider, sans hésitation. Depuis ce jour, tu es devenue bien plus qu'une camarade de promo, ma meilleure amie.
Tu fais partie de ces rares personnes sur qui l'on peut vraiment compter.

Vincent, mon frérot depuis toujours, je t'attends à Toulouse.

François, une incroyable découverte, mon binôme de pharmacie avec qui je me suis régalé tout au long de mes études. Merci pour tous ces fous rires et ces moments partagés, qui ont rendu la fin de mes études infiniment plus agréable.
Merci Fonfon !

À mes amis pharmaciens, **Mylan, Yoan, Julie, Chloé, Guillaume, Fabien, Jordan,** merci pour tous ces moments passés ensemble. J'attends avec impatience que Mylan nous trouve une nouvelle pépite pour notre prochain rendez-vous annuel obligatoire !

Joeffrey et **Anne-Laure**, merci pour votre amitié et les bons moments passés ensemble tout au long de mes études et en dehors. Je vous attends pour le semi !

Nina, Romain, Samy, une pensée toute particulière pour vous trois, une rencontre précieuse depuis la PACES. Merci pour votre amitié, votre présence et ces discussions inattendues. J'ai hâte de vous retrouver pour continuer à parler de tout, de rien, et surtout de nous.

À Dominique : Merci d'avoir pris le temps de relire et corriger cette thèse. Ton œil attentif a grandement contribué à améliorer ce travail.

À toute l'équipe de la pharmacie FRANCES :

À Sylvie, Marie et Laurent

À Josy, Sandrine, Amandine et Clara

Un immense merci à toute l'équipe pour ces presque trois années passées à vos côtés. J'ai eu la chance d'évoluer dans un environnement aussi professionnel que bienveillant, où j'ai pu apprendre énormément, tant sur le plan pharmaceutique que sur le plan humain. Merci pour votre patience, votre humour, et votre capacité à me supporter tout ce temps — ce n'était pas une mince affaire ! Travailler avec vous a été un réel plaisir, et je garderai de très beaux souvenirs de cette belle aventure partagée.

Pour Finir, à **Anaïs**,

Notre histoire a commencé sur un court de tennis, avant de se poursuivre entre les formules de chimie organique …
Ton sourire, ta présence, ton caractère sont une véritable force pour moi et me permettent d'avancer. Je suis profondément reconnaissant de t'avoir à mes côtés, et j'ai hâte de continuer à construire, main dans la main, tous nos projets à venir.
Je t'aime.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS **6**

TABLE DES MATIERES **9**

TABLE DES FIGURES **11**

LISTE DES ABREVIATIONS **13**

INTRODUCTION **15**

I- PRESENTATION DE LA RHODIOLA ROSEA **16**

1) Études botaniques ou étymologiques 16

1.1) Classification taxonomique 16

1.2) Description de la plante 17

2) L'histoire de la rhodiole 20

3) La culture de la Rhodiole 22

3.1) La répartition géographique 22

3.2) Le commerce et les sources d'approvisionnement 23

3.3) Le mode de culture de la *Rhodiola rosea* 25

3.4) La récolte de la plante 26

II- ETUDES PHYTOCHIMIQUES **27**

1) Composition chimique 27

1.1) Les classes principales de ces composés chimiques non volatils 27

1.2) L'huile essentielle, composé organique volatil 32

III-ETUDES PHARMACOLOGIQUES **37**

1) L'action de *Rhodiola rosea* sur le système cardiovasculaire 37

1.1) Réduction de l'inflammation 38

1.2) Amélioration de la fonction endothéliale 38

1.3) Protection mitochondriale contre les lésions organiques 40

2) L'action de *Rhodiola rosea* dans la maladie d'Alzheimer 42

2.1) Modèle 3xTg-AD : Une reproduction des altérations amyloïdes et neurofibrillaires liées à la maladie d'Alzheimer 42

IV-TOXICITÉ, EFFETS SECONDAIRES, CONTRE-INDICATIONS ET INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES 48

1) Toxicité 48

2) Effets secondaires 48

3) Contre-indications 50

4) Interactions médicamenteuses 51

V- RHODIOLA ROSEA EN PÉRIL : ENTRE SUREXPLOITATION ET CHANGEMENT CLIMATIQUE, UNE PLANTE MÉDICINALE MENACÉE 53

VI- APPLICATIONS ET MODE D'UTILISATION DE LA RHODIOLA ROSEA EN OFFICINE 56

1) Utilisations pharmaceutiques actuelles 56

1.1) Compléments alimentaires 56

1.2) Tisanes et décoctions à base de racines séchées 63

2) Utilisation culinaire 64

3) Rôle du pharmacien dans la dispensation et l'accompagnement du patient 65

3.1) Conseil personnalisé et adaptation du traitement 65

3.2) Éducation thérapeutique et suivi du patient 65

CONCLUSION 67

Bibliographie 69

TABLE DES FIGURES

TABLEAU 1 : CLASSIFICATION TAXONOMIQUE DE LA RHODIOLA ROSEA SELON APGIV. 16
FIGURE 2 : SCHÉMA D'UNE RHODIOLE ROSE (FEUILLES, TIGE, RACINES ET FLEURS) (4). 17
FIGURE 3 : FLEURS. DANS L'HABITAT, TERIBERKA, MURMANSK OBLAST, RUSSIE (6). 18
FIGURE 4 : FRUITS. DANS L'HABITAT, ÎLE DE HANDA, ÉCOSSE, ROYAUME-UNI (6). 19
FIGURE 5 : LE RHIZOME ET LA TIGE INFÉRIEURE DE RHODIOLA ROSEA (4). 19
FIGURE 6 : RÉPARTITION DES ESPÈCES DE RHODIOLA SELON LES DONNÉES DU GLOBAL BIODIVERSITY INFORMATION FACILITY (12). 22
FIGURE 7 : CULTURE COMMERCIALE EN PLEIN CHAMP DE R. ROSEA. FERME DE R. ROSEA, ALASKA RHODIOLA ENTERPRISES, LLC.ÉTATS-UNIS (15). 24
FIGURE 8 : ONTOGENÈSE DE R. ROSEA : P : PLANTULE(GERMINATION) ; J : JUVÉNILE ; IM : IMMATURE, V : VÉGÉTATIVE AVANCÉ, G1 : GÉNÉRATIVE JEUNE, G2 : GÉNÉRATIF MATURE ; G3 : VIEUX ; A.I. : INDIVIDUS ÂGÉS OU SÉNESCENTS (19). 26
FIGURE 9 : LA ROSINE ET LA ROSAVINE (22). 28
FIGURE 10 : LA ROSARINE (22). 28
FIGURE 11 : LE SALIDROSIDE ET LE TYROSOL (22). 29
FIGURE 12 : LA RHODIONINE (24) ET LA RHODIOSINE (25). 29
FIGURE 13 : ROSIDROL (27) ET ROSIRIDINE (28). 30
FIGURE 14 : DAUCOSTEROL (29) ET BÊTA-SITOSTÉROL (30). 30
FIGURE 15 : ACIDE CHLOROGÉNIQUE (31) ET ACIDE GALLIQUE (32). 31
FIGURE 16 : ACIDE COUMARIQUE (33). 31
TABLEAU 17 : POURCENTAGE DES COMPOSÉS CHIMIQUES DES HUILES ESSENTIELLES DE RHIZOME DE RHODIOLA ROSEA DANS DIFFÉRENTS TERRITOIRES (36,37). 35
FIGURE 18 : ACTIONS CARDIOVASCULAIRES DU SALIDROSIDE (23). 37
FIGURE 19 : MÉCANISME PAR LEQUEL LE SALIDROSIDE AMÉLIORE LA FONCTION DIASTOLIQUE ET SYSTOLIQUE DE L'ENDOTHÉLIUM VASCULAIRE DANS UN MODÈLE DE LÉSION D'ISCHÉMIE-REPERFUSION MYOCARDIQUE (40). 39
FIGURE 20 : CIBLES MOLÉCULAIRES DU SALIDROSIDE (23). 41
TABLEAU 21 : EFFET DE LA RRLE SUR LE COMPORTEMENT DANS LE LABYRINTHE AQUATIQUE DE MORRIS (48). 44

TABLEAU 22 : EFFET DU RRLE SUR L'EXPRESSION DE BDNF ET DE TRKB DANS L'HIPPOCAMPE DE SOURIS (46). 46
TABLEAU 23 : ÉVÉNEMENTS INDÉSIRABLES PENDANT LE TRAITEMENT ACTIF ET LA PHASE DE RISQUE : FRÉQUENCE ABSOLUE (RELATIVE) DES SUJETS, ENSEMBLE D'ANALYSE DE LA SÉCURITÉ (SAF), POUR N= 118 (50). 49
FIGURE 24 : ASSÈCHEMENT DE PETITS LACS MORAINIQUES DANS LES ZONES SUBALPINES ET ALPINES (PLUS DE 1900M D'ALTITUDE) DU MONT SOKHONDO (58). 53
TABLEAU 25 : EXEMPLE DE COMPLÉMENTS ALIMENTAIRES RÉFÉRENCÉS EN OFFICINE. 60
FIGURE 26 : NASTOKOYA D'ORPIN ROSE DE LA RÉGION DU TERRITOIRE DE KRASNOÏARSK, DISTRICT DE TYUKHTETSKY, VILLAGE DE PASECHNOYE (82). 64

LISTE DES ABREVIATIONS

APG : *Angiosperms Phylogeny Group* ou Groupe de Phylogénie des Angiospermes
SH : Système harmonisé
GC-MS : *Gas Chromatography – Mass Spectrometry* ou Chromatographie en phase gazeuse – Spectrométrie de masse
AVC : Accidents vasculaires cérébraux
SAD : Salidroside
LPS : Lipopolysaccharides
ACT : Activateur tissulaire du plasminogène
TNF-α : *Tumor Necrosis Factor-alpha* ou facteur de nécrose tumorale alpha
NO : *Nitric oxide* ou Oxyde nitrique
HIF-1α : *Hypoxia-Inducible Factor-1 alpha* ou Facteur inductible par l'hypoxie 1 alpha
ET-1 : *Endothelin-1* ou Endothéline 1
eNOS : *Endothelial Nitric Oxide Synthase* ou Synthase d'Oxyde Nitrique Endothéliale
VEGF : *Vascular Endothelial Growth Factor* ou Facteur de Croissance de l'Endothélium Vasculaire
AMPK : *AMP-activated protein kinase* ou Protéine kinase activée par l'AMP
PI3K/Akt : Phosphoinositide 3-Kinase/Protein Kinase B
mTOR : *mammalian Target of Rapamycin* ou Cible de la rapamycine chez les mammifères
GSK3β : Glycogen Synthase Kinase 3 beta
ROS : *Reactive Oxygen Species* ou Espèces Réactives de l'Oxygène
Drp1 : *Dynamin-related protein 1* ou Protéine 1 apparentée à la dynamine
Mfn2 : *Mitofusin 2* ou Mitofusine 2
Nrf2 : *Nuclear factor erythroid 2–related factor 2* ou Facteur nucléaire dérivé de l'érythroïde 2 de type 2
3xTg-AD : *Triple Transgenic Mouse Model of Alzheimer's Disease* ou Modèle murin triple transgénique de la maladie d'Alzheimer
PPA : *Amyloid Precursor Protein* ou Protéine Précurseur de l'Amyloïde
APPSwe : *Amyloid Precursor Protein Swedish mutation* ou Mutation suédoise de la Protéine Précurseur de l'Amyloïde

WT : *Wild Type* ou Type sauvage, organisme témoin non modifié

RRLE : Extrait de Rhodiola rosea L.

BDNF : *Brain-Derived Neurotrophic Factor* ou Facteur Neurotrophique Dérivé du Cerveau

TrkB : *Tropomyosin receptor kinase B* ou Récepteur de la kinase B de la tropomyosine

ISRS : Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine

ECG : Electrocardiogramme

TSV : Tachycardie supraventriculaire

CYP3A4 : *C*ytochrome P450 3A4

P-gp : P-Glycoprotéine

MAO : Monoamine Oxydase

CITES : *Convention on International Trade in Endangered Species of Wild Fauna and Flora* ou Convention sur le commerce international des espèces de faune et de flore sauvages menacées d'extinction

LC : *Least Concern* ou Préoccupation mineure

CR : *Critically Endangered* ou En danger critique d'extinction

VU : Vulnérable

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

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

PA : Principe Actif

AVK : Antivitamines K

INTRODUCTION

La ***Rhodiola rosea***, nommée ainsi en raison du parfum de rose que dégage sa racine, est également appelée «racine arctique», «racine dorée» ou «orpin rose». Cette plante appartient à la famille des Crassulaceae reconnue comme une plante adaptogène, qui signifie «qui génère» (gène) «l'adaptation» (adapto).

La Rhodiole possède une longue histoire d'utilisation en médecine traditionnelle, remontant aux premières mentions de Dioscoride au 1er siècle après J.-C.
Depuis des siècles, cette plante est prisée dans les pays nordiques pour renforcer l'endurance physique, lutter contre la fatigue et la grippe, et améliorer la résistance aux conditions de haute altitude. Selon certaines légendes, elle aurait même contribué à la force légendaire des Vikings (1).

La Rhodiole est également désignée par l'appellation «la racine d'or» car la partie de la plante qui est utilisée pour ses valeurs médicinales, est le rhizome, sa tige souterraine.
La plante pousse dans les crevasses des rochers de montagne et sur les falaises maritimes des régions arctiques d'Europe, d'Asie (principalement en Sibérie) et d'Amérique du Nord.

Nous allons examiner cette dernière de plus près en commençant par l'étude botanique de la plante, son histoire et ses modes de culture.
Viendra ensuite l'analyse des principaux composants actifs de la drogue végétale et celle des propriétés et activités pharmacologiques qui en découlent et font de ce produit un espoir sérieux de thérapeutique. Ensuite nous aborderons le profil de sécurité de la plante en étudiant sa toxicité, ses effets secondaires, les contre-indications ainsi que ses interactions médicamenteuses. Nous terminerons par discuter des enjeux liés à sa surexploitation et aux changements climatiques, ainsi que de ses applications en officine.

I- PRESENTATION DE LA RHODIOLA ROSEA

1) Études botaniques ou étymologiques

1.1) Classification taxonomique

En 1998, un collectif de botanistes a proposé une classification botanique des Angiospermes (plantes à fleurs) sur l'analyse de l'ADN : Angiosperms Phylogeny Group (APG). Grâce au progrès de la biologie moléculaire, ils ont pu identifier des liens évolutifs plus précis entre les plantes. Cette classification est basée sur l'analyse de 2 gènes chloroplastiques et d'un gène ribosomique nucléaire, ce qui va provoquer des changements notables avec la classification classique ou «linnéenne». Par exemple, l'ancienne famille des Liliacées est maintenant éclatée en une dizaine de familles.

Cette classification est révisée en 2003, apportant des ajustements et des compléments. En 2009, une troisième version APGIII a permis d'affiner encore davantage cette classification. Elle se compose de 413 familles reconnues, réparties en 59 ordres (2) et enfin mise à jour par une nouvelle classification phylogénétique APGIV en 2016 qui va être composée de 416 familles réparties en 64 ordres (3).

Le genre *Rhodiola*, selon la classification APG IV appartient à :

Rang Taxonomique	**Classification**
Règne	Plantae (Plantes)
Clade	Angiospermes (Plantes à fleurs)
Clade	Eudicotylédones (Eudicots)
Ordre	Saxifragales
Famille	Crassulaceae (Crassulacées)
Genre	Rhodiola
Espèce	Rhodiola Rosea

Tableau 1 : Classification taxonomique de la Rhodiola rosea selon APGIV.

Il n'y a pas de différence entre la classification APGIII et APGIV pour la Rhodiole. Elle appartient toujours à l'Ordre des Saxifrigales et à la famille des Crassulaceae

1.2) Description de la plante

La Rhodiole rose est une plante vivace pouvant atteindre 70 cm, pérenne par son rhizome cylindrique épais (0,5-2,5 cm de diamètre) charnu et parfumé de rose.

Figure 2 : Schéma d'une Rhodiole rose (feuilles, tige, racines et fleurs) (4).

1.2.1 Les feuilles

Les feuilles sont vert pâle, ovées, obovées, elliptiques-oblancéolées ou oblongues (1 à 5 cm × 0,4 à 1,5 cm), charnues, glabres et généralement glauques. Le bord de la feuille est entier ou denté, et l'apex est aigu ou obtus (5).
Rhodiola rosea a la particularité de stocker de l'eau dans ses feuilles épaisses, caractéristique de la famille des Crassulaceae.

1.2.2 La tige

Les tiges florales produisent des inflorescences terminales denses en cymes, corymbes contenant jusqu'à 150 fleurs et atteignant 6,5 cm de diamètre.

1.2.3 Les fleurs

Les fleurs sont dioïques, avec des pétales oblongs, de 1 à 3,5 mm, et plus courts que les étamines ; les pétales sont dressés sur les fleurs pistillées (fleurs femelles), et étalés, de 0,7 à 1,1 mm de large, sur les fleurs staminées (fleurs mâles). Les graines, issues de follicules de 4 à 9 mm de long avec des becs étalés, sont légèrement ailées aux deux extrémités, de 1,7 à 2,2 mm de long (5).

La formule florale est : 4S + 4P + 8E + 4C

S = Sépale
P = Pétale
E = Étamine
C = Carpelle

Figure 3 : Fleurs. Dans l'habitat, Teriberka, Murmansk Oblast, Russie (6).

1.2.4 Le fruit

Le fruit se présente sous la forme d'un follicule. Il s'agit d'une capsule allongée qui, à maturité, s'ouvre le long d'une ligne de suture pour libérer de petites graines. Ces graines, souvent de couleur brune, assurent la dispersion de la plante.

Figure 4 : Fruits. Dans l'habitat, île de Handa, Écosse, Royaume-Uni (6).

.

1.2.5. Les organes souterrains

Le rhizome de *Rhodiola rosea* est un organe souterrain, robuste et épais, à l'apparence ridée, portant des restes d'écailles et de tiges. Son extérieur gris-brun brillant renferme une couche interne dorée, révélée en cas d'écorçage (7). En coupe, il varie du brun clair au brun rosé. Reliés par une racine pivotante profonde, les rhizomes assurent le stockage de composés bioactifs comme les rosavines et le salidroside, contribuant à l'adaptabilité de la plante dans des environnements hostiles et à sa croissance optimale.

Figure 5 : Le rhizome et la tige inférieure de Rhodiola rosea (4).

2) L’histoire de la rhodiole

Les propriétés curatives de la plante ont été décrites pour la première fois par Dioscoride dans De Materia Medica écrit en l’an 77, où elle est nommée Rodia riza. Carl Linnaeus a nommé cette plante *Rhodiola rosea* car ses rhizomes avaient une odeur similaire à celle de l'huile de rose (8).

La rhodiole est utilisée depuis des millénaires avant J.-C. en médecine traditionnelle ; on retrouve son usage chez les peuples nordique, comme les Inuits pour mieux affronter le rude climat ; en Sibérie, mais aussi par les Vikings qui utilisaient la plante en breuvage pour leur force physique, leur endurance et mieux supporter les conditions climatiques. Elle était comparée à une plante « magique » pour tous ses bienfaits !

La première apparition de la rhodiole dans la médecine traditionnelle tibétaine remonte à il y a 1000 ans. Dans les monographies tibétaines, telles que les « Quatre codes médicaux » (rGyud-bzhi en tibétain, Si Bu Yi Dian en chinois, 800 après J.-C.) (9) et le « Jing Zhu Materia Medica » (Shel Gong Shel Phreng en tibétain, Jing Zhu Ben Cao en chinois, 1745--1840 après J.-C) (10).

La Rhodiola rosea était décrite comme un médicament populaire capable de traiter l'hémoptysie, la pneumonie, la toux et la leucorrhée.

L'utilisation de la racine de Rhodiola spp. (Les espèces du genre Rhodiole**)** à des fins curatives est décrite dans la première pharmacopée nationale suédoise en 1755. Kelly et Panossian (11) ont résumé dans leurs études que *R. rosea* était connue comme plante médicinale en Scandinavie, en Russie, en Chine et dans d'autres pays.

La plante est « redécouverte » dans les années 40 par le médecin russe Nicolaï Lazarev. Staline lui avait donné pour mission de trouver les moyens d'accroître la résistance physique et intellectuelle de la population russe. C'est ce médecin qui a classé cette catégorie de plantes sous le nom d'adaptogène. A partir de 1965, des premières études expérimentales sont menées en Russie sur *Rhodiola rosea*, mais

restent confidentielles. C'est sans doute la raison pour laquelle cette plante est demeurée si longtemps méconnue en Occident.

A la fin du XXème siècle, elle fut également utilisée par les sportifs russes et les astronautes pour ses vertus calmantes.

Dans les villages de montagne de Sibérie, un bouquet de racines est encore offert aux couples avant le mariage pour améliorer la fertilité et assurer la naissance d'enfants en bonne santé.

En Asie centrale, le thé de *R. rosea* était le traitement le plus efficace contre le rhume et la grippe pendant les hivers rigoureux de l'Asie. Les médecins mongols la prescrivaient contre la tuberculose et le cancer.

3) La culture de la Rhodiole

3.1) La répartition géographique

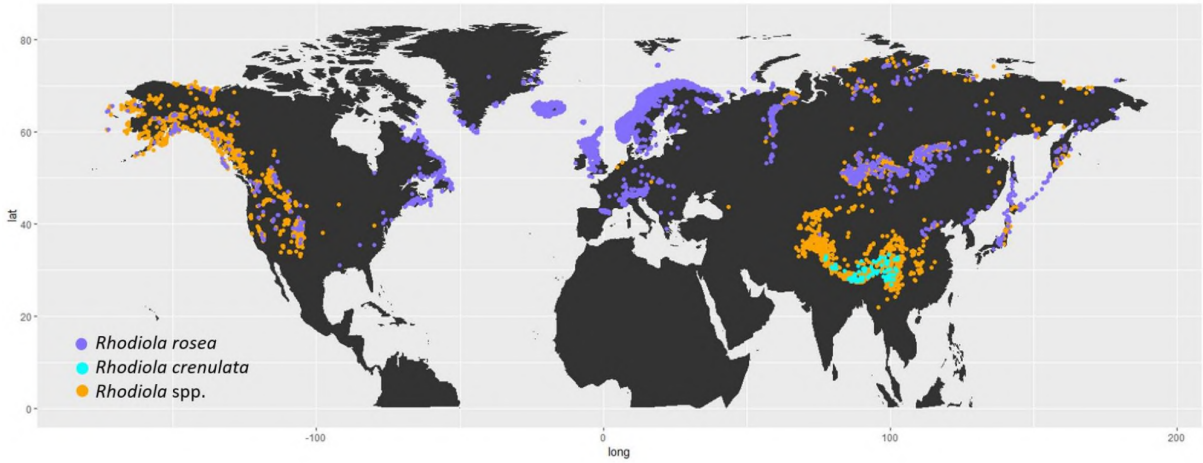


Figure 6 : Répartition des espèces de Rhodiola selon les données du Global Biodiversity Information Facility (12).

Rhodiola rosea est une espèce circumpolaire extrêmement variable, présente dans les zones tempérées fraîches et subarctiques de l'hémisphère nord, notamment en Amérique du Nord, au Groenland, en Islande et en Eurasie.

Sur le continent asiatique, son aire de répartition comprend l'Arctique, les montagnes de l'Altaï, l'est de la Sibérie, le Tien-Shan et l'Extrême-Orient, et s'étend au sud jusqu'à l'Himalaya.

En Europe, sa répartition inclut les régions nordiques et arctiques, les parties septentrionales des montagnes de l'Oural, ainsi que la plupart des régions montagneuses et de haute altitude d'Europe centrale, au sud des Pyrénées, de l'Italie centrale et de la Bulgarie (13).

Elle est présente de l'Islande et des îles Britanniques à travers la Scandinavie, jusqu'au sud des Pyrénées, des Alpes, des Carpates et d'autres régions montagneuses des Balkans. Elle pousse avec des densités variables dans les pays suivants : Autriche, Bulgarie, République tchèque, Finlande, France, Groenland,

Islande, Irlande, Italie, Norvège, Pologne, Roumanie, Fédération de Russie (parties européennes), Slovaquie, Espagne, Suisse, Suède, Royaume-Uni et certains États des Balkans (14).

3.2) Le commerce et les sources d'approvisionnement

Il n'est pas possible d'évaluer précisément le commerce international de la *Rhodiola rosea* car aucun code tarifaire spécifique du système harmonisé (SH) n'est attribué à cette plante dans aucun pays. L'attribution du code SH permettrait de mieux estimer les volumes et la valeur des importations et des exportations. Cependant, certaines données estimées sur la production et le commerce ont été trouvées dans les rapports nationaux d'organisations gouvernementales et non gouvernementales, dans des études de marché et dans des articles publiés.

D'après une analyse de marché et une étude de faisabilité d'investissement menée en 2017, environ 84 entreprises étaient actives dans le secteur de l'extraction de *Rhodiola* en Chine. L'étude n'a cependant pas fait de distinction entre les différentes espèces de *Rhodiola* transformées en extraits en Chine (15).

D'après une étude de marché réalisée en 2016 (16), environ 13 % de la production mondiale d'extraits de rhodiole provenait d'Europe, tandis que la majeure partie, soit près de 75 %, était assurée par la Chine et près de 5% aux Etats-Unis.
Pourtant, la densité de ressources naturelles de *Rhodiola rosea* est la plus importante en Russie. Cela s'explique car la plupart des zones où poussent la *Rhodiola rosea* sont inexploitables en raison de leur accès difficile (17).

L'approvisionnement mondial en matière première de *Rhodiola rosea* provient principalement de populations sauvages. Les plus grandes zones de récolte commerciale intensive se situent dans les montagnes de l'Altaï, au sud de la Sibérie, mais également dans la région autonome ouïghoure du Xinjiang, en Chine (18).

La région du Xinjiang est l'une des plus grandes productrices de *Rhodiola rosea*, avec quatre à cinq sites de collecte vendant environ 500 tonnes de rhizomes secs par an.

La demande mondiale connaît une croissance rapide. Le taux de croissance moyen du marché de 2011 à 2015 a été estimé à environ 7,80 %.

Figure 7 : Culture commerciale en plein champ de R. rosea. Ferme de R. rosea, Alaska Rhodiola Enterprises, LLC.États-Unis (15).

Des projets de culture de *Rhodiola rosea* existent au Danemark, en Allemagne, au Canada, en Alaska, en Bulgarie, en Suisse et en Norvège. Dans ces deux derniers pays, la production est modeste et limitée à l'approvisionnement des marchés locaux et régionaux (17).

3.3) Le mode de culture de la *Rhodiola rosea*

La Rhodiole est cultivée pour sa racine, dans un sol bien drainé, rocailleux ou sablonneux avec une faible teneur en nutriments.
Les plantes (Fig. 8(p)) apparaissent fin mai et début juin. L'émergence de l'ensemencement est épigée.

À la fin du mois de juillet et au début du mois d'août, l'espèce passe à l'état juvénile (Fig. 8(j)). Les plantes de cette phase sont caractérisées par la formation d'une rosette de feuilles de 2,6 ± 0,04 feuilles, la présence d'un bourgeon apical et de 1 à 2 bourgeons axillaires de type ouvert. La partie active du rhizome ne meurt pas à la fin de la saison végétative, mais reste vivace et poursuit son développement. La phase juvénile dure environ 2 à 3 ans.

La phase immature (Fig. 8(im)) est caractérisée par la croissance de tiges végétatives (tiges qui ne portent pas de fleurs) de type normal dans la structure du germe médial. Les feuilles sont insérées de manière alternée ; leur lame, de forme allongée à ellipsoïde à la base, se rétrécit pour former un petit pétiole.

La phase végétative avancée parfois désignée sous le nom de "phase virginale" dans certaines études anciennes ou non francophones (Fig. 8(v)) peut être observée pendant 5 à 7 ans. Elle commence par la ramification de la pousse médiane du rhizome avec le développement d'un nombre important de pousses latérales du premier ordre (pousses latérales qui partent directement de l’axe principal), sur lesquelles se forment progressivement des tiges. Bien que la plante ne soit pas encore reproductive, elle prépare activement la transition vers la phase générative

Les plantes entrent dans la phase générative jeune (Fig. 8(g1)) entre 8 et 11 ans. Des tiges génératives (tiges florales ou reproductrices) sont formées dans le germe.

Les plantes génératives matures (Fig.8(g2)) comprennent des plantes âgées de 22 à 30 ans, caractérisées par un développement puissant de 43 ± 2,1 cm de hauteur.

Les plantes génératives vieillissantes commencent (Fig. 8(g3)) à l'âge de 30 à 40 ans.

Les Rhodioles vieillissantes (Fig. 8(a.i.)) sont très rares. Il est assez difficile de définir l'âge de cette espèce. Les spécimens commencent cette phase à l'âge de 50-55 ans. A ce stade, la croissance ralentit fortement, les tiges deviennent plus courtes, moins nombreuses et l'activité reproductive est quasiment absente (19).

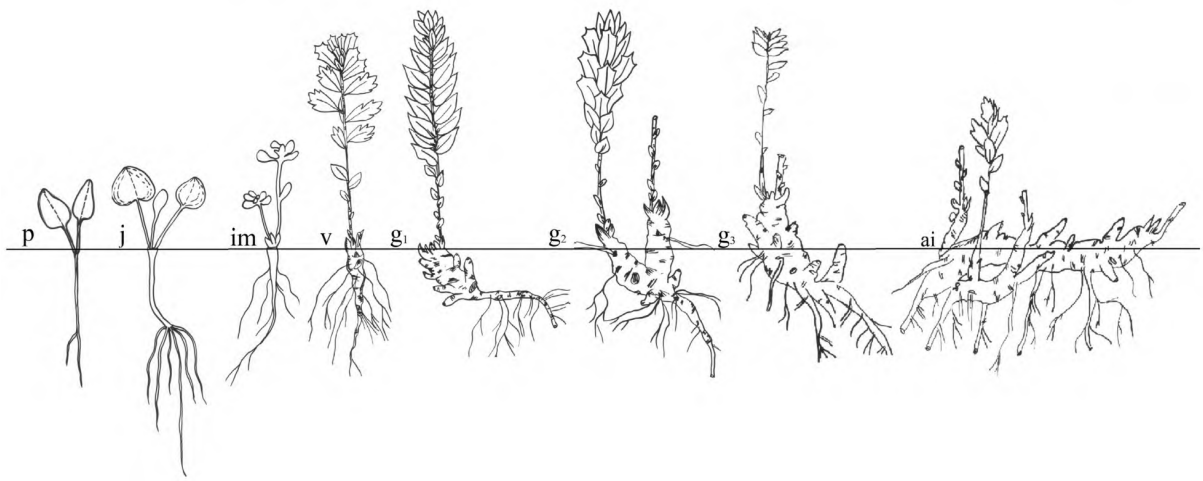


Figure 8 : Ontogenèse de R. rosea : p : plantule(germination) ; j : juvénile ; im : immature, v : végétative avancé, g1 : générative jeune, g2 : génératif mature ; g3 : vieux ; a.i. : individus âgés ou sénescents (19).

3.4) La récolte de la plante

La récolte de la *Rhodiola rosea* se réalise à l'automne, généralement entre septembre et octobre. Elle intervient lorsque la plante atteint l'âge de 4 à 5 ans, moment où les racines contiennent leur concentration optimale en composés actifs tels que les rosavines et le salidroside.

Les feuilles et les tiges commencent alors à jaunir ou à se faner, indiquant la fin du cycle de croissance. À ce stade, les racines, devenues épaisses et bien développées, sont riches en principes actifs.

Pour la récolte, les racines sont extraites avec soin afin d'éviter tout dommage. Les parties aériennes mortes sont retirées, et les racines sont débarrassées de la terre. Une fois récoltées, elles sont lavées, découpées en morceaux, puis séchées dans un endroit sec, bien ventilé, et à l'abri de la lumière directe (5).

II- ETUDES PHYTOCHIMIQUES

1) Composition chimique

On retrouve les principaux principes actifs de la Rhodiole dans ses racines.

Près de 109 composés ont été isolés à partir des racines et des rhizomes, comprenant des alcools monoterpéniques et leurs glycosides, des glycosides cyanogéniques, des glycosides d'aryles, de phényléthanoïdes, de phénylpropanoïdes et leurs glycosides, ainsi que des flavonoïdes, flavonolignanes, proanthocyanidines et des dérivés de l'acide gallique (1).

L'activité biologique de la plante est liée aux dérivés du phénylpropane et du phényléthanol. Les principaux composés actifs, indispensables à ses effets thérapeutiques, incluent le rhodioloside, le tyrosol, la rosavine, la rosarine, la rosine et la rhodioline.

Le Salidroside ou Rhodioloside, est présent dans toutes les espèces du genre Rhodiola et dans une grande variété d'espèces en dehors de ce genre, tandis que les rosavins (rosavin, rosin, rosarin) sont des composants spécifiques de *Rhodiola Rosea*.

1.1) Les classes principales de ces composés chimiques non volatils

Au total,109 composés ont été trouvés chez *R. rosea (10)*.

Les principes actifs à l'origine des bienfaits de la rhodiole se concentrent dans ses racines. Les chercheurs ont principalement identifié six groupes de composés bioactifs (20) :

1.1.1) Les phénylpropanoïdes

- La rosine, nom chimique : (2*E*) -3-Phenylprop-2-en-1-yl β-D-glucopyranoside.
- La rosarine, nom chimique : (2*E*) -3-Phenylprop-2-en-1-yl α-L-arabinofuranosyl-(1→6) -β-D-glucopyranoside.
- La rosavine, nom chimique : (2E) -3-Phenylprop-2-en-1-yl α-L-arabinopyranosyl-(1→6) -α-D-glucopyranoside.

Propriétés : Effets adaptogènes (1), antioxydants, et neuroprotecteurs (21).

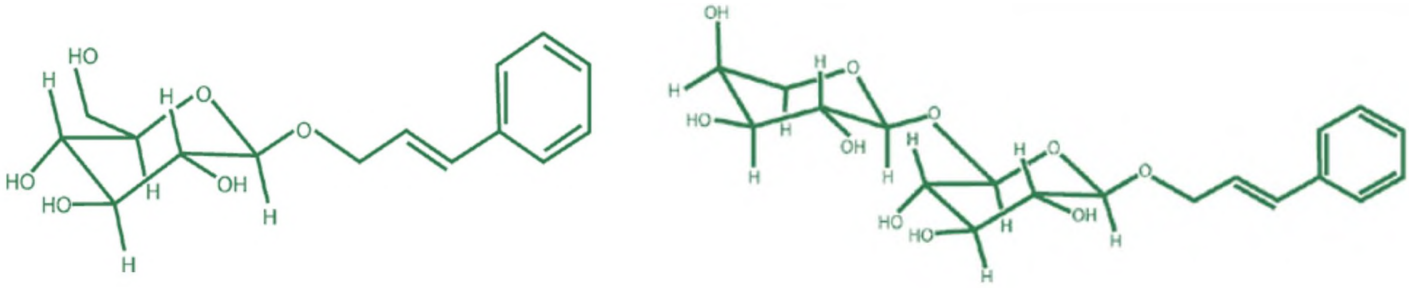


Figure 9 : La Rosine et la Rosavine (22).

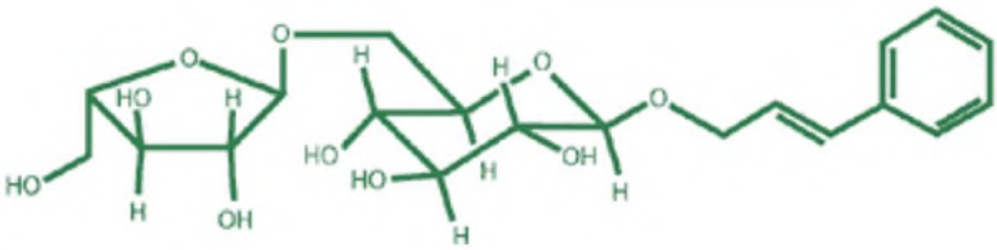


Figure 10 : La Rosarine (22).

1.1.2) Les dérivés de phényléthanols

- Le salidroside (ou rhodioloside), nom chimique : le 2-(4-Hydroxyphenyl) ethyl β-D-glucopyranoside.
- Le tyrosol, nom chimique : le 4-(2-Hydroxyethyl) phenol.

Propriétés : Effets adaptogènes (1), antioxydants, et neuroprotecteurs (21).

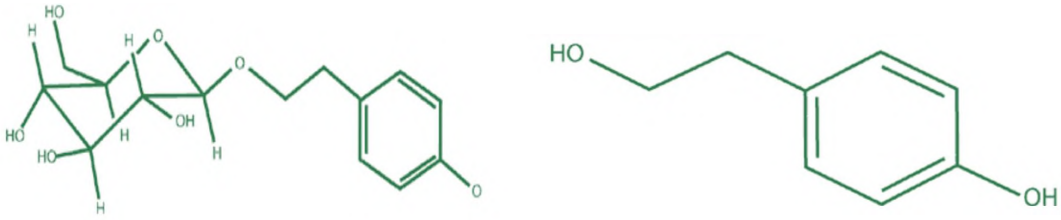


Figure 11 : Le Salidroside et le Tyrosol (22).

1.1.3) Les flavonoïdes

- La rhodionine, nom chimique : 3,5,8-Trihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl) -7-[(2*S*,3*R*,4*R*,5*R*,6*S*) -3,4,5-trihydroxy-6-methyloxan-2-yl] oxychromen-4-one.
- La rodiosine, nom chimique : 3-[(2S,3R,4S,5S,6R) -3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl) oxan-2-yl] oxy-7-[(2S,3R,4S,5S,6R) -3,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl) oxan-2-yl] oxy-2-(4-hydroxyphenyl)chromen-4-one.

Propriétés : Antioxydants puissants (23) , protection contre le stress oxydatif.

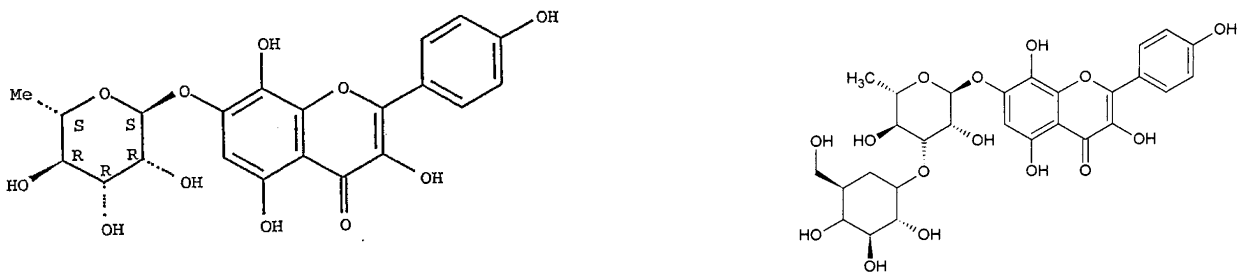


Figure 12 : La Rhodionine (24) et la Rhodiosine (25).

1.1.4) Les monoterpènes

- Le rosiridol, nom chimique : (2E,4S) -3,7-dimethylocta-2,6-diene-1,4-diol.
- La rosiridine, nom chimique : (2R,3R,4S,5S,6R) -2-{[(2E,4S) -4-Hydroxy-3,7-diméthylocta-2,6-dien-1-yl] oxy}-6-(hydroxyméthyl)oxane-3,4,5-triol.

Propriétés : Forte activité antioxydante (26).

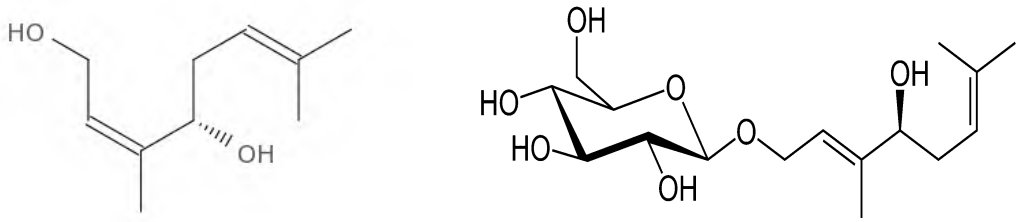


Figure 13 : Rosidrol (27) et Rosiridine (28).

1.1.5) Les triterpènes

- Le daucostérol, nom chimique : (2R,3R,4S,5S,6R) -2-({(1R,3aS,3bS,7S,9aR,9bS,11aR) -1-[(2R,5R)-5-Ethyl-6-méthylheptan-2-yl]-9a,11a-diméthyl-2,3,3a,3b,4,6,7,8,9,9a,9b,10,11,11a-tetradecahydro-1H-cyclopenta[*a*]phenanthren-7-yl}oxy)-6-(hydroxyméthyl)oxane-3,4,5-triol.
- Le bêta-sitostérol, nom chimique : 17-(5-éthyl-6-méthylheptan-2-yl) -10,13-diméthyl-2,3,4,7,8,9,11,12,14,15,16,17-dodécahydro-1*H*-cyclopenta[*a*]phénanthrén-3-ol.

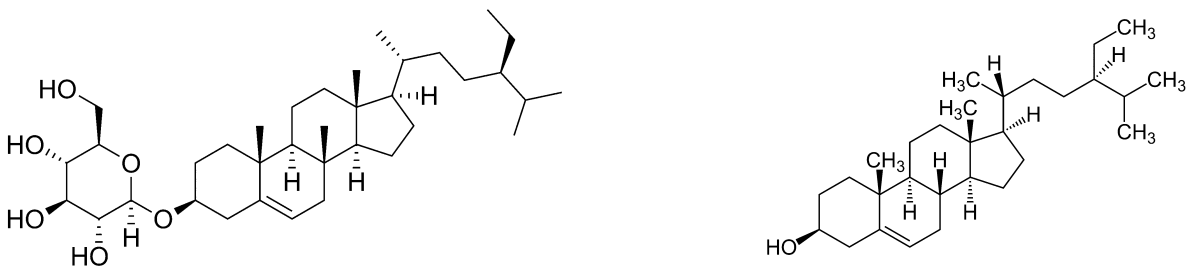


Figure 14 : Daucosterol (29) et Bêta-sitostérol (30).

1.1.6) Les acides phénoliques

- L'acide chlorogénique, nom chimique : acide 3-[[3-(3,4-dihydroxyphenyl) -1-oxo-2-propenyl] oxy] -1,4,5-trihydroxycyclohexanecarboxylique.
- L'acide hydroxycinnamique ou acide coumarique, nom chimique : acide 3-(4-hydroxyphényl) -prop-2-ènoïque.
- L'acide gallique, nom chimique : Acide 3,4,5-trihydroxybenzoïque.

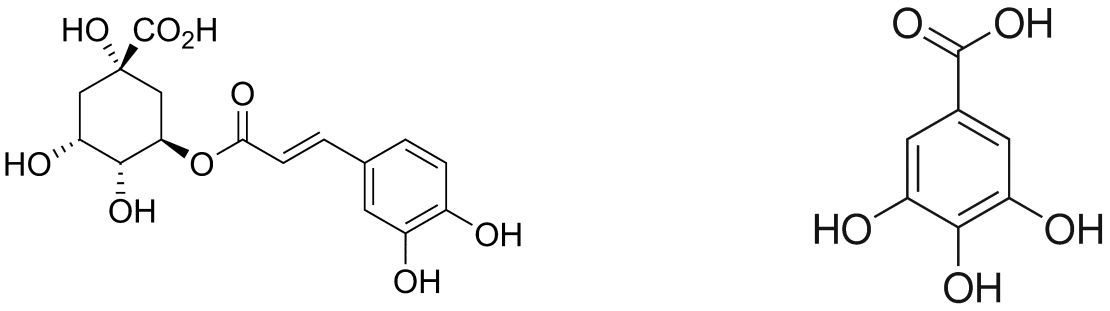


Figure 15 : Acide Chlorogénique (31) et Acide Gallique (32).

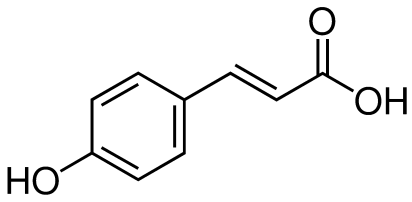


Figure 16 : Acide Coumarique (33).

Propriétés : Activités antioxydantes et anti-inflammatoires (34).

1.2) L’huile essentielle, composé organique volatil

La composition chimique de la *Rhodiola rosea* va varier en fonction de sa provenance géographique.

Les rhizomes cultivés en Finlande contiennent 0,04% d’huile essentielle. Treize composants ont été retrouvés, majoritairement des monoterpénoïdes (84,3 %) qui sont à l’origine des effets adaptogènes et du parfum floral distinctif de la *Rhodiola rosea*.

On retrouve dans ses monoterpènes : le myrténol (36,9 %), le *trans*-pinocarvéol (16,1 %), le géraniol (12,7 %) et l'alcool dihydrocuminique (12,1 %) qui sont les volatils les plus abondants détectés dans l'huile (35).

Les rhizomes cultivés en Chine ont pour principal composant volatil le géraniol

(56,97%) suivi de l’octanol (12,21%) (36).

Les rhizomes cultivés en Bulgarie ont eux aussi comme composant volatil principal le géraniol (48,79%) suivi du myrténol (28,05%).

Pour les rhizomes de Mongolie, 36 composés ont été identifiés dans l’huile. Les principaux composants de l'huile étaient le géraniol (32,3 %), le myrténol (15,7 %), l'octanol (13,7 %), le *trans*-pinocarvéol (11,6 %), le *trans*-myrtanol (3,2 %), l'isopinocamphone (2,8 %) et la pipéritone (1,2 %) (37).

Pour les rhizomes de *Rhodiola rosea* de Norvège le composant majoritaire est le n-decanol (30,4%) suivi du géraniol (12,5%) (37).

Pour analyser les composés chimiques des huiles essentielles de *Rhodiola rosea*, des rhizomes provenant de Bulgarie, de Chine, d’Inde, de Finlande, de Mongolie et de Norvège ont été soumis à une extraction, suivie d’une analyse par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC-MS).

Indice de Rétention (RI)	**Composants**	**Bulgarie (36)**	**Chine (36)**	**Inde (36)**	**Finlande (37)**	**Mongolie (37)**	**Norvège (37)**
939	α-pinene					0,1	**4,7**
961	benzaldéhyde					0,9	
969	heptanol					0,3	
976	sabinene					0,1	1,5
978	1-Octen-3-ol		0,8			0,3	
980	β-pinene					0,1	1,5
991	myrcene					0,1	2,3
992	6-Méthyl-5-heptène-2-ol		0,44				
1001	Octanal		0,23				
1026	p-cymene					0,2	3
1031	limonene					1,1	**4,9**
1031	β-phellandrene					0,2	2,3
1033	1,8-cineole					0,6	
1062	γ-terpinene					0,2	1,8
1065	acetophenone					0,3	
1070	**1-Octanol**	0,33	**12,21**	5,3	**13,6**	**13,7**	2,8
1074	oxyde de *cis*-linalool		2,16				
1088	trans-linalool oxide (furanoid)					1,5	0,1
1098	Linalol	0,74	2,95		2,7	1,6	2,3
1110	Phenethyl-cohol	0,65	4,19	**56,22**			
1139	trans-pinocarveol				**16,1**	**11,6**	0,5

1146	Isopulégol	0,22					
1153	menthone						0,4
1160	pinocamphone					0,5	
1162	pinocarvone					1,1	0,1
1173	isopino-camphone					2,8	0,1
1177	terpinen-4-ol					0,5	
1189	α-Terpineol	0,34	0,8	0,64		0,1	0,4
1193	Myrtenal				1	1,9	
1194	**Myrténol**	**28,05**	0,85	**10,56**	**36,9**	**15,7**	1,7
1217	trans-carveol					0,5	
1228	Citronellol		1,01	1,86			
1228	nerol					0,5	0,1
1240	neral					0,6	
1242	carvone					0,2	0,2
1242	cuminaldehyde					0,5	0,4
1252	piperitone					1,2	
1254	cis-myrtanol				1		
1255	**Géraniol**	**48,79**	**56,97**	3,69	**12,7**	**32,3**	**12,5**
1261	trans-myrtanol					3,2	
1266	(E)-cinnamaldehyde					0,8	0,2
1270	Géranium		1,63				
1270	Géranial					1,9	0,1
1272	n-decanol						**30,4**
1283	*Trans*-Anéthol			0,97			
1287	*p*-Cymen-7-ol		0,77				
1287	cumin alcohol				**12,1**	1,6	2,7

1287	dihydrocumin alcohol				2,1		
1295	Alcool Perilla		0,56		1,7	0,7	0,5
1295	cinnamyl alcohol						0,3
1300	Alcool cinnamylique (E)	9,97					
1340	4-Vinyl-2-OMe phénol		0,64	0,98			
1383	Acétate de géranyle		0,76				
1471	dodecanol						3,7
1471	p-mentha-1,4-dien -7-ol						5,1
1900	Non-adécané		0,16	2,51			
2100	Hénéicosane	1,82	1,16	3,57			
2200	Docosane			0,51			
2300	**Tricosane**		0,4	**5,84**			
2400	Tétracosane	0,2		0,32			
2500	Pentacosane			1,82			
	trans-pinocarveol				16,1	11,6	
	Total	91,11	88,69	94,79	99,9	99,5	86,6

Tableau 17 : Pourcentage des composés chimiques des huiles essentielles de rhizome de Rhodiola rosea dans différents territoires (36,37).

Le myrténol, le géraniol et le linalol sont à l'origine de l'agréable parfum de rose que dégage le rhizome (35) .

Le myrténol a des effets calmants et anti-stress (38).

Le géraniol a aussi des propriétés antimicrobiennes (39), antioxydantes (40), neuroprotectrices (41).

Le linalol va avoir un effet relaxant et sédatif (42).

Le 1-Octanol et le n-décanol vont avoir une action antimicrobienne contre certaines bactéries et champignons (43,44).

Les huiles essentielles de *Rhodiola rosea* vont être analysées pour leur richesse en géraniol, myrténol et linalol qui contribuent aux effets neuroprotecteurs, adaptogènes et antis inflammatoires. Il est donc essentiel de prendre en compte l'origine de la plante et les conditions de culture propres à chaque région pour obtenir une huile essentielle de qualité médicale optimale en termes de quantité et de qualité.

III-ETUDES PHARMACOLOGIQUES

1) L'action de *Rhodiola rosea* sur le système cardiovasculaire

Les maladies cardiovasculaires sont la principale cause de décès au niveau mondial. En 2019 : 17,9 millions de personnes sont décédées de maladies cardiovasculaires soit 32 % de tous les décès dans le monde. Parmi ces décès, 85 % étaient dûs aux infarctus du myocarde ou aux accidents vasculaires cérébraux (AVC) (45).
En France, ils sont la deuxième cause de mortalité après les cancers, responsables de 140 000 décès chaque année, et la première cause de mortalité parmi les personnes âgées de 85 ans et plus (46).

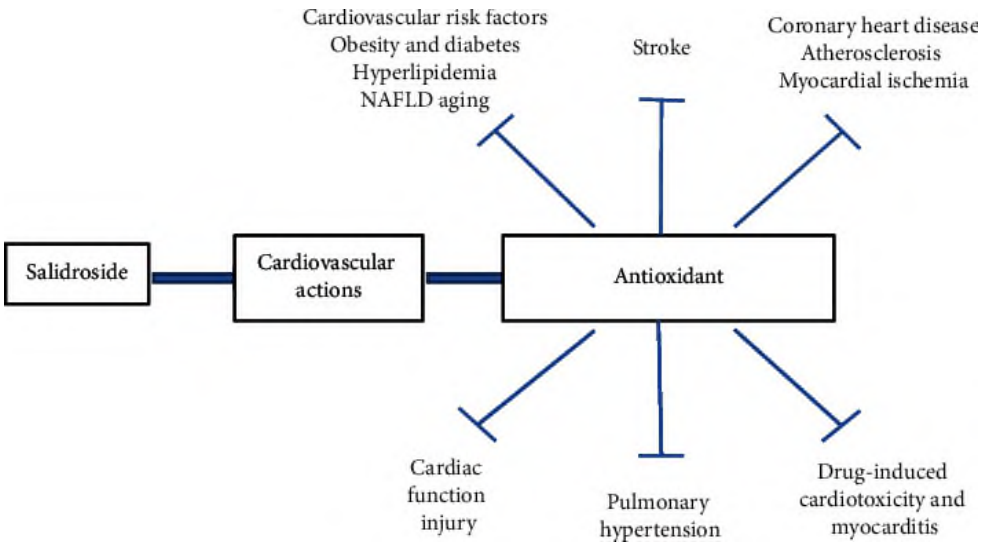


Figure 18 : Actions cardiovasculaires du salidroside (23).

De nombreuses études (23) indiquent que le salidroside (SAD), composant bioactif de la *Rhodiola rosea,* exerce un effet protecteur en réduisant les facteurs de risque cardiovasculaire, le développement des maladies coronariennes, de l'insuffisance cardiaque, des accidents vasculaires cérébraux et de l'hypertension pulmonaire chez les rats adultes.

Ces mécanismes neuroprotecteurs du SAD reposent principalement sur trois voies :

1.1) Réduction de l’inflammation

De plus en plus d’études montrent que le SAD et ses analogues inhibent l'inflammation dans plusieurs processus d'AVC ischémique par une réduction de la mobilité des cellules microgliales BV2, qui sont des cellules jouant un rôle important dans l'inflammation du cerveau. L’inhibition de leur mobilité stimulée par les lipopolysaccharides (LPS) vont empêcher la propagation de l’inflammation via les voies de signalisation NF-κB et MAPK.

Le SAD atténue les réponses inflammatoires en régulant la signalisation PI3K/Akt. Après un AVC ou lésion cérébrale, l’activation de cette voie par le SAD semble réduire les effets inflammatoires.

Les microglies peuvent adopter différents phénotypes en M1 (pro-inflammatoire) et M2 (anti-inflammatoire). Le SAD va favoriser le passage du phénotype microgliale M1 au phénotype M2 réduisant l’inflammation et favorisant la réparation du tissu cérébral.

1.2) Amélioration de la fonction endothéliale

Le SAD a un effet protecteur sur les cellules endothéliales qui tapissent les vaisseaux sanguins du cerveau. Une administration intrapéritonéale de SAD avant l'occlusion de l'artère cérébrale moyenne (qui est un modèle d’AVC) stimule l'activité des cellules endothéliales microvasculaires du cerveau humain via l'activation de PI3K/Akt (23).

Le SAD réduit les lésions ischémiques cérébrales et les dommages à la barrière hémato-encéphalique après un traitement retardé par Activateur tissulaire du plasminogène (ACT) qui est une enzyme capable de dégrader la fibrine, (composant du caillot sanguin) en inhibant la production de facteur de nécrose tumorale alpha (TNF-α).

Le salidroside améliore la fonction endothéliale en inhibant des facteurs vasoconstricteurs, c’est à dire des molécules qui provoquent la contraction des vaisseaux sanguins en favorisant la production de facteurs vasodilatateurs comme l’oxyde nitrique (NO) améliorant ainsi le flux sanguin et l’oxygénation du cerveau.
Il agit en modulant l’expression de HIF-1α (Hypoxia-Inducible Factor-1 alpha), ET-1(Endothelin-1) et eNOS (Endothelial Nitric Oxide Synthase), trois molécules

impliquées dans la réponse cellulaire à l'hypoxie et à la régulation de la vasodilatation (47).

HIF-1α est un facteur de transcription qui régule la réponse des cellules en hypoxie en produisant un Facteur de Croissance de l'Endothélium Vasculaire (VEGF) qui va être activé par le salidroside améliorant l'irrigation sanguine du cerveau.

ET-1 est une molécule vasoconstrictrice produite par les cellules endothéliales. Le salidroside va l'inhiber et ainsi augmenter le calibre des vaisseaux.

eNOS est une enzyme qui produit de l'oxyde nitrique (NO) dans les cellules endothéliales. Le salidroside va stimuler l'expression de eNOS, augmentant la production de NO, ce qui va entraîner la vasodilatation des vaisseaux.

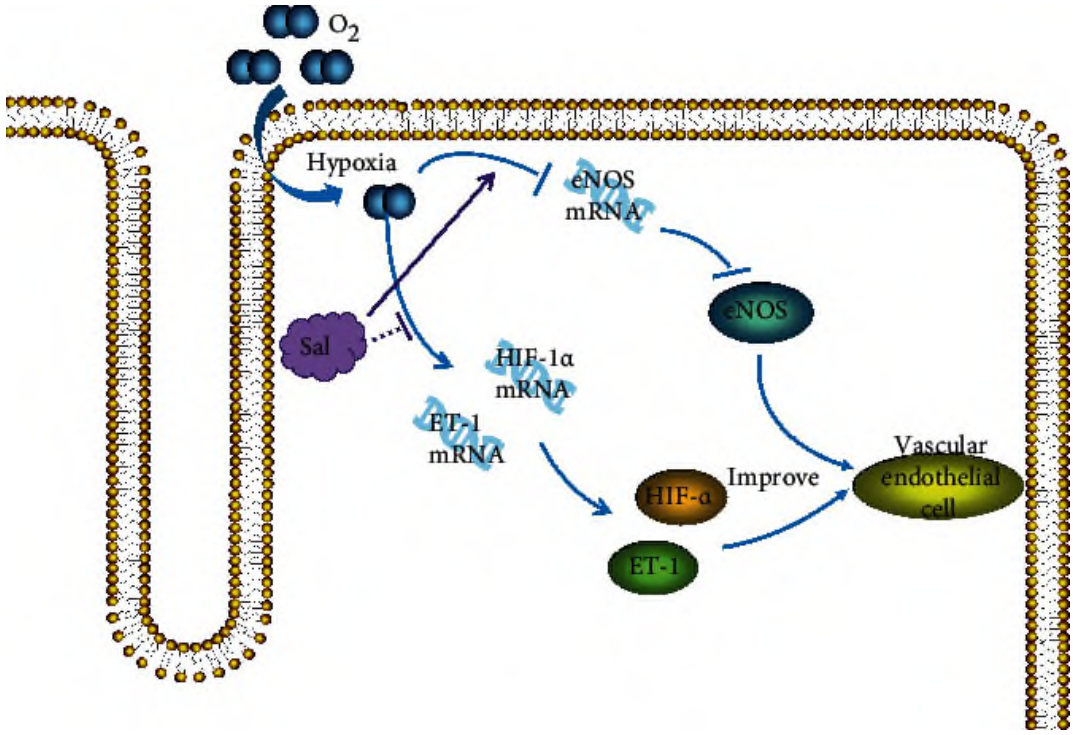


Figure 19 : Mécanisme par lequel le salidroside améliore la fonction diastolique et systolique de l'endothélium vasculaire dans un modèle de lésion d'ischémie-reperfusion myocardique (47).

1.3) Protection mitochondriale contre les lésions organiques

Après un AVC, les mitochondries peuvent être endommagées, entraînant une production excessive de radicaux libres (ROS) et une dysfonction cellulaire.

Le SAD va minimiser les dommages des mitochondries, réduisant ainsi les dommages neuronaux et l'apoptose (mort cellulaire programmée) (20).

Le salidroside (SAD) exerce ses effets protecteurs sur le système cardiovasculaire en ciblant plusieurs voies moléculaires clés :

- Voie AMPK

L'AMPK est une enzyme qui va jouer un rôle dans l'équilibre énergétique cellulaire, dont la perturbation est impliquée dans les maladies cardiovasculaires.

Le SAD active AMPK, qui, à son tour peut réguler l'autophagie, la fonction mitochondriale, l'apoptose et les réponses inflammatoires en interagissant avec PI3K/Akt, mTOR et SIRT1 (48).

- Voie PI3K/Akt

Cette voie est impliquée dans la croissance, la prolifération, la migration et la survie cellulaire. Le SAD active PI3K/Akt, ainsi que ses cibles en aval comme mTOR et GSK3β, protégeant les cellules endothéliales et améliorant la vascularisation (49,50).

- Voie mitochondriale

Les mitochondries vont jouer un rôle dans le métabolisme énergétique cellulaire et l'apoptose. Le SAD module cette voie en régulant l'apoptose mitochondriale et en réduisant la production de radicaux libres (ROS), contribuant ainsi à la protection des cellules (51).

Le salidroside préserve le potentiel de membrane mitochondriale, réduisant ainsi la libération de cytochrome C, un déclencheur de l'apoptose. Il régule l'expression de Drp1 et Mitofusin 2 (Mfn2), des protéines impliquées dans la dynamique mitochondriale, ce qui permet de maintenir l'équilibre énergétique cellulaire (47).

- Voie Nrf2

Nrf2 est un facteur de transcription important dans la régulation du stress oxydatif et un régulateur central dans le maintien de l'homéostasie redox intracellulaire (52).
Le SAD stimule la translocation nucléaire de Nrf2 activant l'expression des enzymes antioxydantes et réduit les niveaux de ROS, renforçant ainsi son action protectrice.

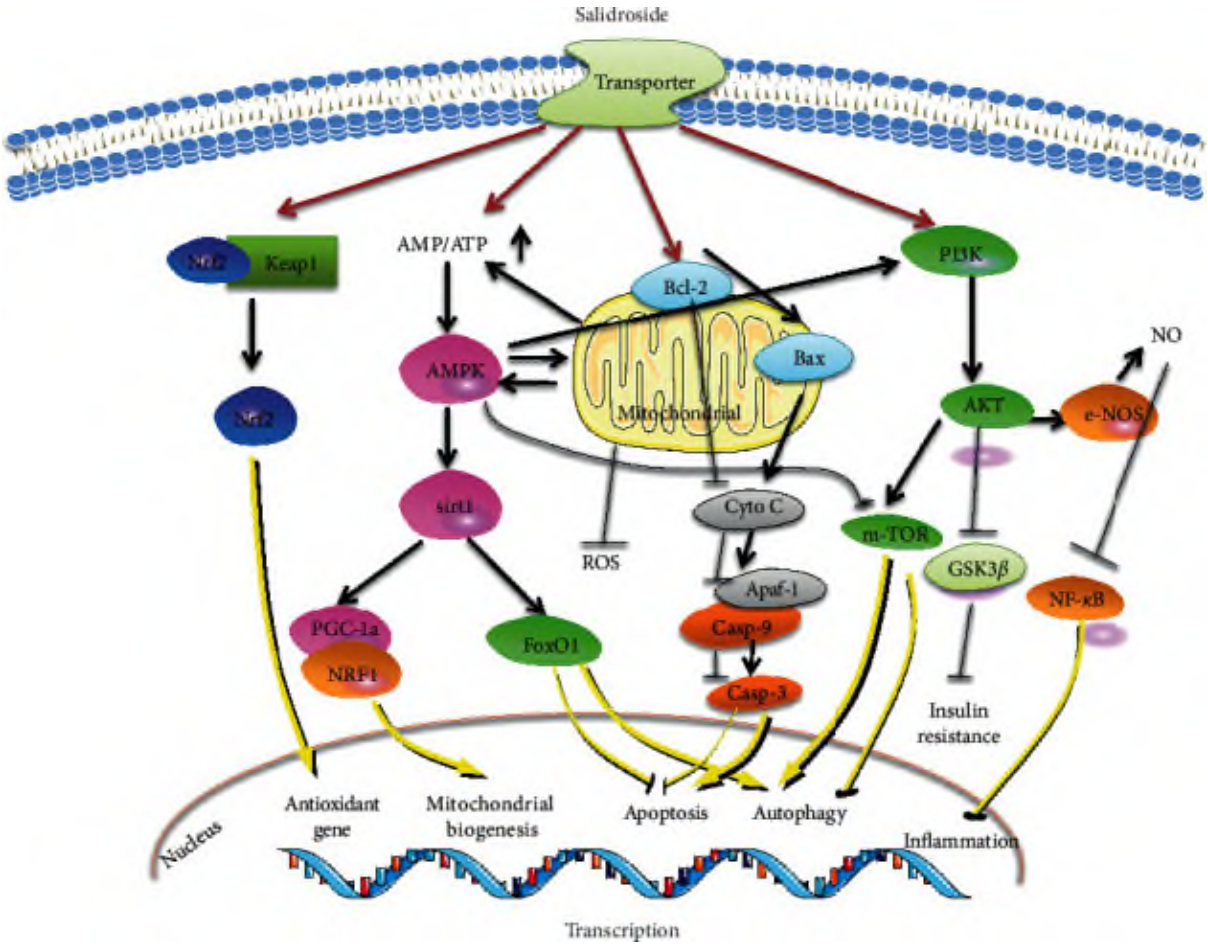


Figure 20 : Cibles moléculaires du salidroside (23).

Toutes ces études précliniques suggèrent que le SAD pourrait représenter un candidat prometteur pour le développement de traitements cardiovasculaires.

Cependant, il y a peu d'études cliniques à grande échelle qui ont été réalisées et qui démontrent son efficacité et sa sécurité à long terme chez l'homme.

2) L’action de *Rhodiola rosea* dans la maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer touche 10 à 15 % des personnes de plus de 65 ans et jusqu'à 47 % des personnes de plus de 80 ans. En France on estime à 860 000 le nombre de personnes atteintes de cette maladie (53).
C’est une pathologie neurodégénérative, caractérisée par une atteinte progressive et irréversible du cerveau. Elle se caractérise par deux types de lésions cellulaires :

- Des plaques amyloïdes vont se former à l’extérieur des neurones en raison de l’accumulation anormale de la protéine bêta-amyloïde, entraînant leur toxicité.
- Une dégénérescence neurofibrillaire due à une modification de la protéine Tau, qui va perturber la structure du neurone et entraîner sa destruction.

Cette dégénérescence se traduit par une perte progressive de la mémoire, du langage et de la reconnaissance des éléments familiers de la vie quotidienne, puis par une dépendance physique prononcée qui aboutit au décès (54).

Malgré les avancées en neurosciences, les options thérapeutiques restent limitées, et la recherche de molécules neuroprotectrices naturelles suscite un intérêt croissant. Une étude de 2017 (55) a cherché à évaluer les effets neuroprotecteurs de la *Rhodiola rosea* sur les déficits d'apprentissage et de mémoire dans un modèle murin triplement transgénique de la maladie d'Alzheimer (3xTg-AD), souris qui va exprimer trois mutations associées à cette maladie.

2.1) Modèle 3xTg-AD : Une reproduction des altérations amyloïdes et neurofibrillaires liées à la maladie d’Alzheimer

Les scientifiques ont travaillé avec des **souris transgéniques 3xTg-AD ou modèle murin triplement transgénique de la maladie d'Alzheimer**, qui sont génétiquement modifiées pour développer des signes caractéristiques de la maladie d'Alzheimer. Ces souris présentent notamment :

- une mutation de la protéine précurseur de l'amyloïde (PPA) entraînant une surproduction de peptides bêta-amyloïdes favorisant la formation de plaques amyloïdes toxiques dans le cerveau (APPSwe).
- une mutation qui affecte une protéine impliquée dans le clivage de la PPA ; la préséniline-1 impliquée dans la production de peptides bêta-amyloïdes.
- et enfin une hyperphosphorylation de la protéine Tau entraînant un enchevêtrement neurofibrillaire.

Elles représentent donc un bon modèle pour tester des traitements potentiels contre cette maladie.

2.1.1) Répartition des groupes de souris

Pour s'assurer que les résultats étaient bien liés au traitement et non au hasard, les souris ont été réparties en quatre groupes distincts :

1. **Groupe témoin (WT)** : Des souris normales recevant un simple sérum physiologique.
2. **Groupe 3xTg-AD sans traitement** : Des souris atteintes d'Alzheimer mais qui ne recevaient aucun traitement, servant de référence.
3. **Groupe 3xTg-AD avec 200 mg/kg de RRLE** : Souris atteintes d'Alzheimer recevant une faible dose de l'extrait.
4. **Groupe 3xTg-AD avec 400 mg/kg de RRLE** : Souris atteintes d'Alzheimer recevant une dose plus élevée de l'extrait.

2.1.2) Administration du traitement

A partir de l'âge de 3 mois, les souris ont reçu soit la solution saline (solution témoin) soit du RRLE (extrait de *Rhodiola rosea*). Les médicaments ont été dissous dans de l'eau et administrés à l'aide d'une seringue de 5 ml munie d'une aiguille de gavage de 2 cm de long, par la bouche, une fois par jour pendant 3 semaines.

L'idée était de constater si l'extrait de RRLE pourrait ralentir, voire améliorer ou diminuer, les troubles cognitifs associés à Alzheimer.

Pour évaluer l'effet du RRLE sur la mémoire des souris, les chercheurs ont utilisé un comme test le labyrinthe aquatique de Morris.

Comment cela fonctionne-t-il ?

Les souris sont placées dans un bassin circulaire rempli d'eau opacifiée, les empêchant de voir la plateforme cachée qui leur permet de s'échapper. À force d'essais, les souris doivent mémoriser l'emplacement de la plateforme et y retourner plus rapidement. Toutes les souris ont été soumises à quatre essais par jour, à intervalles de 15 minutes, pendant quatre jours consécutifs. Le temps passé à rechercher la plateforme dans le quadrant d'entraînement, c'est- à -dire son emplacement précèdent (appelé latence d'échappement), a été utilisé comme mesure de la rétention mnésique.

Enfin, un test de mémoire a été réalisé le dernier jour en retirant la plateforme : l'objectif était de constater si les souris continuaient à chercher leur emplacement initial, preuve qu'elles avaient bien mémorisé l'information.

2.1.3) Résultats

Groupe	Nombre de souris	Latence d'échappement (s)
Contrôle (groupe sain)	8	23.6 ± 1.6
3xTg-AD sans traitement	8	12.4 ± 1.3
3xTg-AD avec 200 mg/kg de RRLE	8	13.9 ± 0.9
3xTg-AD avec 400 mg/kg de RRLE	8	20.5 ± 1.3

Tableau 21 : Effet de la RRLE sur le comportement dans le labyrinthe aquatique de Morris (55).

On remarque sur le tableau que les souris transgéniques non traitées présentent une latence d'échappement plus courte.

Cela s'explique car l'hyperactivité neuronale est une caractéristique clé des premiers stades de la maladie d'Alzheimer.

La *Rhodiola rosea* va permettre de diminuer cette impulsivité et conduire à une recherche plus réfléchie et méthodique traduisant une latence d'échappement plus élevée.

L'étude de 2020 (50) comme vu précédemment démontre que le SAD active la voie PI3K/Akt/mTOR favorisant la plasticité synaptique et l'amélioration de la mémoire.

L'extrait de RRLE à haute dose apparaît ici comme prometteur pour atténuer certains déficits comportementaux de la maladie d'Alzheimer.

Puis l'étude de 2017 (55) a analysé l'effet du RRLE sur les expressions de Facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF) et de Récepteur de la kinase tropomyosine B (TrkB)dans l'hippocampe de souris.

BDNF est une protéine impliquée dans la croissance et la différenciation des neurones. Elle joue un rôle crucial dans la plasticité synaptique et la mémoire

TrkB est un récepteur cellulaire qui se lie au BDNF. Il joue un rôle dans la signalisation intracellulaire et est essentiel pour que le BDNF exerce ses effets.

Dans la maladie d'Alzheimer les niveaux de BDNF et de son principal récepteur TrkB diminuent.

Groupe	Nombre de souris	Rapport d'action TrkB/bêta	Rapport d'action BDNF/bêta
Contrôle	8	1.3 ± 0.3	1,2 ± 0,3
3xTg-AD sans traitement	8	0,7 ± 0,1*	0,8 ± 0,2*
3xTg-AD avec 200 mg/kg de RRLE	8	0,9 ± 0,3	0,9 ± 0,2
3xTg-AD avec 400 mg/kg de RRLE	8	1,1 ± 0,2**	1,4 ± 0,2**

**p < 0,05, par rapport aux souris témoins*

***p < 0,05, par rapport aux souris non traitées (ANOVA à sens unique et tests post-hoc de Tukey).*

Tableau 22 : Effet du RRLE sur l'expression de BDNF et de TrkB dans l'hippocampe de souris (46).

La présente étude a démontré que la consommation de RRLE augmente significativement l'expression de BDNF et son principal récepteur TrkB, dans le cerveau.

Les résultats ont été analysés à l'aide de tests statistiques :

- Un **ANOVA unidirectionnel (analyse de variance unidirectionnelle)**, est un outil statistique utilisé pour tester les différences entre les moyennes de trois groupes indépendants ou plus (56).
- Des **tests post-hoc de Tukey**, pour déterminer s'il existe une différence significative entre les moyennes des groupes (56).
- Une **signification statistique** a été fixée à **p < 0,05**, ce qui signifie que les résultats obtenus ont moins de 5 % de chances d'être dus au hasard.

Les souris 3xTg-AD ont présenté une cognition spatiale gravement altérée dans le test du labyrinthe aquatique par rapport aux témoins WT, et l'administration de RRLE a amélioré ces déficits d'apprentissage et de mémoire.

L’étude a combiné des tests comportementaux avec le labyrinthe aquatique, et des dosages biochimiques avec les protéines de la plasticité neuronale.

Les résultats obtenus permettent d’envisager de futurs essais cliniques chez l’homme pour explorer son potentiel thérapeutique et traiter les troubles de la mémoire induits par plusieurs maladies neurodégénératives (55).

IV-TOXICITÉ, EFFETS SECONDAIRES, CONTRE-INDICATIONS ET INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

La Rhodiola Rosea, comme tout composé actif, peut provoquer des effets secondaires, interagir avec certains médicaments et présenter des contre-indications. Pour une utilisation sans risque, il est donc crucial d'évaluer sa sécurité, notamment pour les personnes sous traitement médical, les femmes enceintes ou celles souffrant de certaines maladies. Dans cette partie, nous allons examiner la toxicité de la plante, ses effets indésirables potentiels, ses contre-indications ainsi que les interactions médicamenteuses à considérer.

1) Toxicité

La *R. rosea* présente une toxicité très faible. Dans les études de toxicité réalisées sur les rats, la DL50 (dose létale provoquant la mort de 50 % des animaux) a été estimée à 28,6 ml/kg, soit environ 3 360 mg/kg. Cela correspond à une dose équivalente d'environ 235 g (ou 235 000 mg) pour un homme de 70 kg. Comparativement, les doses cliniques courantes sont de l'ordre de 200 à 600 mg par jour, ce qui montre qu'il existe une large marge de sécurité (22).

2) Effets secondaires

Kasper & Dienel (57) ont montré sur un échantillon de 118 individus qui prenaient une dose quotidienne de *Rhodiola rosea* de 400 mg pendant 12 semaines qu'au total 145 effets indésirables ont été détectés chez 70 participants (59,3%) (58).

Les troubles les plus fréquents rapportés sont : le système nerveux (27,1 %), les infections (27,1 %), les troubles gastro-intestinaux (12,7 %) et musculosquelettiques (7,6 %).

Événement indésirable (classe d'organe du système MedDRA)	Nombre de patients (%)
Tout patient présentant un ou plusieurs événements indésirables	70 (59,3%)
Troubles du système nerveux (agitation, nervosité, irritabilité, insomnie, céphalée.)	32 (27,1%)
Infections et infestations (rhumes, infections ORL,...)	32 (27,1%)
Troubles gastro-intestinaux (ballonnements, diarrhées,...)	15 (12,7%)
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif (Douleurs musculaires, crampes,...)	9 (7,6%)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés (Éruptions cutanées, urticaires, rougeurs,...)	5 (4,2%)
Troubles oculaires (Vision floue, photophobie, sécheresse oculaire)	4 (3,4%)
Blessures, empoisonnements et complications procédurales	4 (3,4%)

Tableau 23 : événements indésirables pendant le traitement actif et la phase de risque : fréquence absolue (relative) des sujets, ensemble d'analyse de la sécurité (SAF), pour N= 118 (57).

La *Rhodiola rosea* est généralement bien tolérée, les effets secondaires sont rares et sans gravité lorsque les doses recommandées sont respectées. Ces effets indésirables disparaissent lors de l'arrêt du traitement et peuvent être pris en charge de façon symptomatique.

3) Contre-indications

McGovern, E;McDonnell, TJ ont montré que la *Rhodiola rosea* peut avoir des interactions potentiellement dangereuses en présentant un cas clinique (59).

Une femme de 26 ans se présente aux urgences et a comme symptômes des palpitations et des sensations vertigineuses.
Elle prend quotidiennement 1 comprimé d'Escitalopram 10mg par jour pour une dépression réactive légère. Ce médicament est un antidépresseur inhibiteur de la recapture de la Sérotonine (ISRS).

A l'examen clinique, il remarque une tachycardie régulière confirmée par l'électrocardiogramme (ECG).

Elle avait révisé ses examens et, trois jours auparavant, avait commencé à prendre de la *Rhodiola rosea* pour l'aider à se concentrer.

La combinaison des 2 substances peut provoquer une augmentation excessive des niveaux de sérotonine pouvant expliquer la tachycardie supraventriculaire (TSV) observée.

Une vigilance accrue est donc nécessaire pour les patients qui prennent des médicaments antidépresseurs sur ordonnance (60).

Rhodiola rosea va être contre-indiquée pour les troubles psychiatriques sévères comme les troubles bipolaires par risque de provoquer des épisodes maniaques du fait de son effet antidépresseur activateur (22).

Concernant la grossesse et l'allaitement, il n'existe pas d'études démontrant d'effets malformatifs ou tératogènes chez la femme enceinte. Par précaution, il est recommandé de ne pas en administrer chez la femme enceinte et allaitante.

4) Interactions médicamenteuses

Les données cliniques de Hellum BH et al. montrent une inhibition marquée du CYP3A4 plus forte que le millepertuis ou le ginkgo biloba, cela va affecter la concentration intracellulaire des médicaments métabolisés par CYP3A4 comme les statines, les benzodiazépines (BZD), immunosuppresseurs (61),...

Dans les études précliniques (61), il a été démontré que la rhodiole inhibe l'activité de P-Glycoprotéine (P-gp) protéine de transport d'efflux cellulaire ce qui va modifier la biodisponibilité du médicament de par son action sur l'absorption intestinale. Certains composés actifs comme le salidroside et les rosavines pourraient être impliqués. Cela va majorer la concentration de médicaments comme la digoxine, inhibiteur de la protéase VIH et certains médicaments anticancéreux comme la doxorubicine, paclitaxel, ...

Ces résultats étant obtenus in vitro, des études cliniques de l'homme doivent être réalisées pour confirmer l'impact de Rhodiola Rosea sur la P-gp, CYP3A4 et ses interactions médicamenteuses.
La *Rhodiola rosea* interagit avec le substrat du CYP2C9 qui inhibe modestement le CYP2C9 et affecte les médicaments métabolisés par cet enzyme, en particulier ceux dont l'indice thérapeutique est étroit tels que la phénytoïne et la warfarine.
Pour la warfarine cela peut entraîner un risque accru de saignement (62).

Toujours d'après des études animales, la *Rhodiola Rosea* peut faire baisser la pression artérielle (63). En effet l'étude de Spanakis M, Vizirianakis IS, Batzias G, Niopas I. a révélé une augmentation de presque 2 fois l'AUC (aire sous la courbe) du losartan qui a été observée après l'administration concomitante du médicament à base de plantes de *Rhodiola rosea*. En d'autres termes, la quantité totale de médicament atteignant la circulation sanguine sur une période donnée est multipliée par deux (63).

Les MAO sont des enzymes responsables de la dégradation de neurotransmetteurs tels que la sérotonine et la dopamine. Lors d'une autre étude (64), les extraits de

Rhodiola rosea ont montré une inhibition significative des MAO-A et MAO-B ce qui augmenterait les niveaux de ces neurotransmetteurs dans le cerveau. Les composés rosidrines, rosavines et salidrosides sont impliqués dans cette activité inhibitrice.

V- RHODIOLA ROSEA EN PÉRIL : ENTRE SUREXPLOITATION ET CHANGEMENT CLIMATIQUE, UNE PLANTE MÉDICINALE MENACÉE

Depuis la fin du XXe siècle, l'engouement mondial pour *Rhodiola rosea* n'a fait que croître, porté par des avancées scientifiques qui lui découvrent sans cesse de nouvelles vertus en phytothérapie. Face à cette demande exponentielle, l'approvisionnement qui repose en grande partie sur des récoltes sauvages met en péril ces populations végétales. Une exploitation massive, souvent mal encadrée, menace leur survie, transformant cette ressource naturelle en victime de son propre succès.

Par exemple, les populations de *R. rosea* dans la région de l'Altaï, en Sibérie du Sud (Fédération de Russie), considérée comme l'une des principales zones de récolte, sont décrites comme gravement menacées en raison de l'exploitation intensive de l'espèce (18).

Le changement climatique représente aussi une menace importante en particulier pour les populations limitées aux habitats de hautes altitudes. Dans le sud de la Transbaïkalie, en Russie, des décennies d'observation de la végétation ont mis en évidence les effets d'un climat de plus en plus aride : les prairies alpines, autrefois refuge de *Rhodiola rosea*, se rétractent inexorablement. Désormais, seuls quelques îlots dispersés de l'espèce subsistent, s'accrochant aux rares zones humides préservées le long de modestes ruisseaux (65).

Figure 24 : Assèchement de petits lacs morainiques dans les zones subalpines et alpines (plus de 1900m d'altitude) du mont Sokhondo (65).

Le statut de protection de cette plante est variable selon les pays.

Certaines réglementations comme la Convention sur le commerce international des espèces de faune et de flore sauvages menacées d'extinction (CITES) commencent à encadrer son commerce international (16).
En Russie, *la Rhodiola rosea* est considérée comme une espèce rare et menacée dans certaines régions.
L'espèce est classée dans la catégorie 3 (Rare) dans le Livre rouge de la Fédération de Russie et figure dans les catégories menacées des listes rouges nationales de la Chine, mais aussi des pays suivants : Allemagne, Autriche, Bosnie-Herzégovine, Bulgarie, République tchèque et quatre États américains.
En Chine, selon l'évaluation des listes rouges nationales qui détermine le statut de conservation des espèces à l'échelle nationale, les espèces *R. crenulata*, *R. rosea* et huit autres espèces de *Rhodiola* ont été classées, depuis septembre 2021, parmi les plantes protégées de deuxième classe, en vertu du Règlement sur la protection des plantes sauvages du pays (16).

La *Rhodiola rosea* est évaluée dans la liste rouge nationale de France 2019 comme préoccupation mineure (LC), mais régionalement comme :

En Danger Critique d'Extinction (CR ; D1) dans la région Alsace car ses populations sont extrêmement faibles ;

Vulnérable (VU ; D2) dans la région Aquitaine car elle a une répartition très limitée ou un habitat menacé.

Et en Préoccupation Mineure (LC) dans les régions Midi-Pyrénées et Rhône -Alpes (15).

L'essor de la demande en *Rhodiola rosea* menace les populations sauvages, en particulier dans les zones de récolte intensive comme l'Altaï. Cette pression est aggravée par le changement climatique, qui réduit progressivement ces habitats naturels. Bien que certaines réglementations, comme le Livre rouge de la Fédération de Russie ou la protection de deuxième classe en Chine, visent à encadrer son

exploitation, des mesures plus strictes et harmonisées restent nécessaires pour assurer la préservation durable de l’espèce.

VI- APPLICATIONS ET MODE D'UTILISATION DE LA RHODIOLA ROSEA EN OFFICINE

1) Utilisations pharmaceutiques actuelles

1.1) Compléments alimentaires

Par définition les compléments alimentaires sont « des denrées alimentaires dont le but est de compléter un régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique ». Ces produits sont destinés à être pris par voie orale et sont conditionnés en doses sous forme de comprimés, gélules, pastilles, ampoules.
Les compléments alimentaires sont des denrées alimentaires régies par une réglementation européenne concernant leur fabrication et leur commercialisation. En France, c'est le décret n°2006-352 du 20 mars 2006 qui transpose la directive européenne n°2002/46/CE sur les compléments alimentaires commercialisés dans les pays de l'Union Européenne (66).

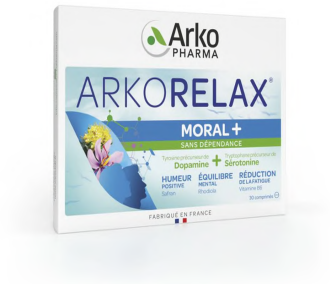
A l'heure actuelle, il n'existe pas de spécialités médicamenteuses contenant des extraits de *Rhodiola Rosea* sauf en Belgique, le Rodizen (67). En France on ne retrouve principalement que des compléments alimentaires, qui ne bénéficient donc pas d'une autorisation de mise sur le marché (AMM).
Pour être mis sur le marché, le complément alimentaire nécessitera un dossier d'enregistrement qui devra être soumis à la Direction Générale de la Concurrence, de la Consommation et de la Répression des Fraudes (DGCCRF).
Étant donné que la *Rhodiola rosea* n'est pas soumise au monopole pharmaceutique, il n'est pas surprenant de la trouver dans des compléments alimentaires disponibles en dehors des pharmacies, comme dans les magasins de diététique, les grandes surfaces ou sur internet.

En pharmacie, on retrouve les compléments alimentaires principalement pour les indications suivantes :

- Asthénie, fatigue (68).
- Amélioration des symptômes d'anxiété, diminution des signes de stress et de dépression (69).
- Dépression légère à modérée (70,71).
- Résistance au stress (72).
- Amélioration des performances cognitives et de la concentration (73).
- Amélioration des performances sportives : de la récupération physique et de l'endurance (74).
- Régulation des troubles du sommeil.

NOM	LABORAT-OIRES	FORMES	COMPOSITION ET UTILISATION
Phytobiane Rhodiole	PILEJE	Comprimés	- Extrait de racine de *Rhodiola Rosea* L. : 308mg pour 2 gélules dont salidroside: 2,4 mg et rosavines : 2,7 mg Prise : **1 à 2 comprimés(s) par jour**
Melioran Regul	PILEJE	Comprimés	- Extrait de safran (*Crocus sativus* L. stigmates) : 30 mg pour 2 gélules - Extrait rhodiole (*Rhodiola rosea* L. racines) : 308 mg pour 2 gélules Prise : **2 comprimés par jour, à prendre de préférence le matin**

Melioran Imedia 	PILEJE	Sticks	- Extrait passiflore (parties aériennes de *Passiflora incarnata* L.) : 2915 mg par stick - Extrait rhodiole (racines de *Rhodiola rosea* L.) : 840 mg par stick - L-théanine (extraite des feuilles de thé *Camellia sinensis*) : 200 mg par stick Prise : **Stress d'anticipation : 1 stick à boire pur 20 minutes avant l'événement stressant.** **Stress ponctuel : 1 stick par jour à boire pur.**
Arkorelax Stress control 	ARKO PHARMA	Comprimés	- Extrait de racine d'Eleuthérocoque : 300 mg pour 2 comprimés - Extrait de racine de Rhodiole : 180 mg pour 2 comprimés - Vitamines B6 : 1,4 mg pour 2 comprimés - Magnésium : 60 mg pour 2 comprimés Prise : **Période de stress** **Prendre 2 comprimés le matin à avaler avec un grand verre d'eau.** **Stress plus intense : Prendre 2 comprimés le matin et 1 comprimé le midi**
Arkogélules Rhodiole 	ARKO PHARMA	Gélules	- Extrait de racine de Rhodiole : 576 mg pour 3 gélules dont Rosavines : 17 mg Salidroside : 5,8 mg Prise : **2 gélules le matin et 1 gélule le midi au moment des repas**

Arkorelax Moral + 	ARKO PHARMA	Comprimés	Pour 2 comprimés : - L-tyrosine : 500 mg - L-tryptophane : 220 mg - Extrait de stigmate de safran : 30 mg - Extrait de racine de Rhodiole : 20 mg - Vitamines B6 : 0,28mg Prise : **2 comprimés le matin**
Phytostress Gaba 	Alvityl	Comprimés	Pour 1 comprimé : - GABA : 200mg - Extrait de racine de *Rhodiola rosea L.* : 216 mg - Extrait de feuilles de Mélisse : 380 mg Prise : **1 comprimé par jour de préférence le matin**
Mag 2 Phyto 	Cooper	Ampoules	- Magnésium : 300 mg pour 2 ampoules - Extrait de racine de *Rhodiola rosea L.* : 144 mg pour 2 ampoules - Vitamine B6 : 4 mg pour 2 ampoules Prise : **2 ampoules par jour**

Berroca Magnésium	Bayer	Sachets	Pour 1 sachet : - Magnésium : 250mg - Vit B5 : 6 mg - Vit B6 : 4,2 mg - Vit B9 : 300 ug - Vit B12 : 7,5 ug - Extrait de racine de *Rhodiola rosea* : 170 mg - Extrait de feuille de Mélisse : 160 mg Prise : **1 sachet par jour pendant 14 jours**

Tableau 25 : Exemple de compléments alimentaires référencés en officine.

En voyant ce tableau, on remarque que les quantités de Principe Actif (PA) varient beaucoup, on peut se demander si les quantités d'extraits et de PA ainsi que les posologies annoncées sont conformes à la bibliographie. Une étude de 2007 (75) a montré une réduction significative des symptômes dépressifs chez les patients traités par de la *Rhodiola rosea*.
Le protocole consistait en l'administration de deux comprimés par jour, contenant chacun 170 mg d'extrait de *Rhodiola rosea* (soit 340 mg au total), pendant une durée de six semaines.
L'amélioration concernait à la fois le niveau global des symptômes dépressifs, ainsi que des manifestations spécifiques telles que l'insomnie, l'instabilité émotionnelle et la somatisation.

À des doses plus élevées, quatre comprimés par jour soit 680 mg pendant une période de 6 semaines, un effet positif supplémentaire a pu être démontré, le niveau d'estime de soi ayant augmenté de manière significative (75).

On observe ici que la concentration en rhodiole présente dans les compléments alimentaires disponibles en officine est conforme à celle utilisée dans l'étude.

Dans certains produits, on observe que la Rhodiole est associée à de nombreux éléments :

- Des vitamines du groupe B et notamment de la vitamine B6 (pyridoxine). Les vitamines B sont un groupe de 8 vitamines hydrosolubles. Le corps ne les stocke pas, elles doivent donc être remplacées quotidiennement. Ce sont des cofacteurs essentiels pour le transport axonal, la synthèse des neurotransmetteurs et de nombreuses voies métaboliques cellulaires. Les vitamines B sont des cofacteurs pour de nombreuses enzymes essentielles impliquées dans la biosynthèse de l'ARN et de l'ADN (76).

- Des plantes médicinales :

  → **Le safran** (*crocus sativus*) qu'on retrouve dans Arkorelax moral + et Melioran Regul. Le safran possède des effets antidépresseurs et anxiolytiques. Les fabricants de ces compléments alimentaires ont voulu apporter une synergie d'action entre le safran et la rhodiole dans le but de soulager certains troubles de l'humeur tels que la dépression, et de lutter contre l'anxiété et la fatigue (77).

  → **La mélisse** (*melissa officinalis*) : on la retrouve dans le Phytostress Gaba et le Berroca Magnésium. La mélisse a des propriétés anxiolytiques et hypnotiques (78).

  La mélisse va apporter une action apaisante qui va contrebalancer une possible stimulation excessive de la rhodiole.

  → **L'éleuthérocoque** (*Eleutherococcus senticosus*) retrouvé dans Arkorelax Stress control est une plante médicinale utilisée en médecine traditionnelle pour traiter la fatigue, la dépression, agir sur les troubles du sommeil et stimuler la mémoire (79).

  On va avoir une synergie idéale de l'éleuthérocoque et de la rhodiole dans les compléments alimentaires destinés à booster l'énergie physique et mentale en périodes de surmenage (80).

  → **La passiflore** (*Passiflora incarnata*) retrouvée dans le Melioran Imedia de

  chez Pileje possède des effets anxiolytiques naturels qui favorise la relaxation sans effet sédatif (81).

Cette combinaison passiflore et rhodiole va être idéale pour apaiser l'anxiété et réguler le stress.

- Des acides aminés :

  → **la Tyrosine** est le précurseur des neurotransmetteurs de catécholamine, dopamine et norépinéphrine. La tyrosine contrecarre de manière aiguë les diminutions de la mémoire de travail et du traitement de l'information induites par des conditions situationnelles exigeantes telles que les conditions météorologiques extrêmes ou la charge cognitive (82).

  → **la Théanine** est un acide aminé présent dans le thé vert, affecte les fonctions cérébrales en soulageant les troubles de stress, en améliorant l'humeur et en maintenant un sommeil normal (83).

  → **le Tryptophane**, acide aminé essentiel chez l'homme, précurseur de la sérotonine, améliore les troubles du sommeil et le comportement dépressif (84).

  → **le GABA** est un acide aminé non protéinogène, principal neurotransmetteur inhibiteur dans le cerveau des mammifères. Il est inclus dans les compléments alimentaires pour ses effets sur la réduction du stress et l'amélioration du sommeil (85).

- Des oligo-éléments :

  → **le magnésium** : souvent associé à la vitamine B6 qui, favorise l'absorption du magnésium.

1.2) Tisanes et décoctions à base de racines séchées

La *Rhodiola rosea* est disponible sous plusieurs autres formes :

1.2.1) Infusions et tisanes

L'une des formes les plus traditionnelles de l'utilisation de la *Rhodiola rosea* sont les infusions préparées à partir de racines séchées (86).

La méthode consiste à extraire les principes actifs en utilisant de l'eau chaude, ce qui permet de conserver l'équilibre des composés hydrosolubles tels que les rosavines et le salidroside. Cette préparation peut être combinée avec d'autres herbes pour des effets synergiques.

En Sibérie, l'infusion de *Rhodiola rosea* soulage la toux et calme la douleur. Son abus cause une légère euphorie suivie d'hébétude (87).

1.2.2) Poudre de racine

La racine est séchée et réduite en poudre fine. Cette forme galénique est souvent intégrée dans des capsules ou des mélanges avec d'autres extraits végétaux.

1.2.3) Teinture mère

Les teintures mère sont obtenues par la macération des racines qui vont être dissoutes dans de l'eau et de d'alcool. On les utilise en officine pour leur rapidité d'action et leur facilité d'administration (peuvent être prises directement ou diluées dans un peu d'eau).

1.2.4) Extrait standardisé de racine

Cette préparation est conçue pour offrir une des quantités spécifiques en principes actifs, notamment en rosavines et en salidroside. Présentée sous forme de gélules ou de comprimés, elle permet d'assurer une précision de dosage.

2) Utilisation culinaire

La *Rhodiola rosea* n'est pas connue pour sa consommation comme légume vert, pourtant celle-ci est bien comestible. Les feuilles et les jeunes pousses peuvent être consommées crues, ayant une saveur amère, ou cuites comme des épinards, et sont parfois ajoutées aux salades (4).

Les Inuits du Groenland et les Esquimaux d'Amérique du Nord utilisent les feuilles et les rhizomes comme nourriture (87).

En Ukraine et en Russie, une boisson alcoolisée traditionnelle appelée *nastoyka* qui signifie infusion ou teinture alcoolique en russe est préparée en mélangeant 40 % d'alcool (par exemple, la vodka), des rhizomes de *Rhodiola rosea*, du miel et du sucre pour adoucir le goût. On fait macérer les ingrédients dans un récipient hermétique en laissant le mélange reposer pendant quelques semaines, ce qui va permettre aux composés de s'infuser dans l'alcool. Après la macération vient la filtration afin d'éliminer les parties solides. Seules quelques cuillères à café sont consommées quotidiennement en apéritif ou en digestif (88).

Figure 26 : Nastokoya d'orpin rose de la Région du territoire de Krasnoïarsk, district de Tyukhtetsky, village de Pasechnoye (89).

3) Rôle du pharmacien dans la dispensation et l'accompagnement du patient

La demande de soins à base de plantes augmente chaque année. Cependant, une grande partie des patients ignore les potentielles interactions que ces plantes peuvent entraîner.
Le pharmacien a donc un rôle clé pour garantir une utilisation optimale et sécurisée de cette plante adaptogène.

3.1) Conseil personnalisé et adaptation du traitement

Pour chaque délivrance de produits contenant la *Rhodiola Rosea,* le pharmacien doit avoir la même rigueur que pour la délivrance de médicaments allopathiques.

Il faut prendre en compte les traitements du patient, évaluer ses antécédents médicaux en identifiant le profil du patient.
Le professionnel de santé va ensuite déterminer ce qui conviendrait le mieux au patient en fonction de ses besoins. Il l'oriente vers cette plante adaptogène principalement pour traiter le stress, la fatigue physique et mentale.
Le pharmacien recommande une posologie et une forme galénique adaptée : en s'assurant que le patient respecte les doses optimales afin de bénéficier des effets escomptés.

3.2) Éducation thérapeutique et suivi du patient

L'éducation thérapeutique permet au patient d'utiliser *Rhodiola rosea* de manière éclairée. Le pharmacien doit informer sur :

- Les effets attendus et leur délai d'apparition.
- Les précautions d'emplois : par exemple si ce médicament est réservé à l'adulte, et déconseillé aux femmes enceintes et allaitantes.
- Les effets secondaires potentiels : bien que rares, on peut retrouver des troubles digestifs ou agitation et insomnies si prises tardives dans la journée.

- Les interactions médicamenteuses possibles : en informant les patients sous antivitamines K (AVK) d'un risque de saignement, d'où nécessiter d'une surveillance accrue. Prendre en compte les effets sur certains traitement anti-hypertenseurs bien que généralement tolérée, elle peut influencer la pression artérielle.
- Bien expliquer que la Rhodiole ne remplace pas un traitement médical conventionnel en cas de pathologies sous-jacentes sévères comme une dépression majeure, burn-out, ...

En tant que pharmacien, il est essentiel d'évaluer les traitements en cours ainsi que l'état physiologique du patient afin de garantir une dispensation en toute sécurité. Ainsi, les interactions potentielles de la phytothérapie ne doivent pas être négligées, mais considérées avec la même rigueur que celles des médicaments allopathiques dans la pratique quotidienne officinale.

CONCLUSION

La *Rhodiola rosea*, une plante adaptogène profondément enracinée dans les traditions médicinales de l'Eurasie, s'affirme désormais comme une référence incontournable de la phytothérapie moderne.

De par le travail de cette thèse, nous avons pu explorer l'utilisation ancestrale *de Rhodiola rosea*, la façon de la cultiver, sa composition phytochimique avec les salidrosides et rosavines impliqués dans les effets bénéfiques de la plante. Nous avons examiné les mécanismes d'actions complexe de cette plante et ses applications cliniques dans le domaine de la cardiologie et de la neurologie.
Le salidroside va jouer un rôle dans la modulation de nombreuses voies moléculaires impliquées dans la défense cellulaire. Au niveau cardiovasculaire le SAD va atténuer les réponses inflammatoires en agissant sur plusieurs voies de signalisation comme PI3K/Akt ou en favorisant le passage du phénotype microgliale M1 au phénotype M2. Le SAD va aussi avoir un effet protecteur sur les cellules endothéliales et les mitochondries.
Concernant la maladie d'Alzheimer, elle ouvre aussi des perspectives prometteuses car les traitements médicamenteux retrouvés sur le marché restent limités dans leur efficacité et présentent de nombreux effets secondaires.

Cependant, des limites subsistent. Bien que les résultats précliniques soient encourageants, les données cliniques restent encore trop limitées. Il est donc nécessaire d'approfondir et de prolonger ces travaux, dans l'optique de mener des essais cliniques chez l'humain et, à terme, de favoriser le développement d'un traitement.

En parallèle, chez les patients polymédiqués, une vigilance s'impose quant à la sécurité de l'emploi de *Rhodiola rosea.* En effet, les interactions médicamenteuses sont nombreuses avec les antidépresseurs et certains médicaments substrats du cytochrome CYP3A4 et CYP2C9, soulignant le rôle important lors de la délivrance du pharmacien d'officine.

Cet engouement mondial pour *Rhodiola rosea* soulève des préoccupations quant à sa durabilité : les récoltes intensives dans les populations sauvages, aggravées par les effets du changement climatique menacent l'équilibre écologique de cette plante.

Je terminerai en disant que *Rhodiola rosea* représente une piste thérapeutique pour de nombreuses indications, allant du stress passager aux maladies neurodégénératives. Son potentiel médical mérite d'être exploré, tout en veillant à encadrer son usage et à protéger cette ressource végétale pour garantir sa pérennité.

Bibliographie

1. Panossian A, Wikman G, Sarris J. Rosenroot (Rhodiola rosea): traditional use, chemical composition, pharmacology and clinical efficacy. Phytomedicine Int J Phytother Phytopharm. juin 2010;17(7):481-93.

2. THE ANGIOSPERM PHYLOGENY GROUP. An update of the Angiosperm Phylogeny Group classification for the orders and families of flowering plants: APG III. Bot J Linn Soc. 1 oct 2009;161(2):105-21.

3. The Angiosperm Phylogeny Group, Chase MW, Christenhusz MJM, Fay MF, Byng JW, Judd WS, et al. An update of the Angiosperm Phylogeny Group classification for the orders and families of flowering plants: APG IV. Bot J Linn Soc. 1 mai 2016;181(1):1-20.

4. Small E, Catling PM, Canada NRC. Canadian Medicinal Crops. NRC Research Press; 1999. 256 p.

5. Cuerrier A, Ampong-Nyarko K. Rhodiola rosea. CRC Press; 2014. 308 p.

6. WoS. World of Succulents.. Rhodiola rosea (Roseroot). https://worldofsucculents.com/rhodiola-rosea/

7. Herbal Medicines Compendium.Rhodiola rosea Root and Rhizome. https://hmc.usp.org/monographs/rhodiola-rosea-root-and-rhizome-1-0

8. Panossian A, Nikoyan N, Ohanyan N, Hovhannisyan A, Abrahamyan H, Gabrielyan E, et al. Comparative study of Rhodiola preparations on behavioral despair of rats. Phytomedicine. 25 janv 2008;15(1):84-91.

9. Li X, Chen W, Simal-Gandara J, Georgiev MI, Li H, Hu H, et al. West meets east: open up a dialogue on phytomedicine. Chin Med. 19 juill 2021;16(1):57.

10. Tao H, Wu X, Cao J, Peng Y, Wang A, Pei J, et al. Rhodiola species: A comprehensive review of traditional use, phytochemistry, pharmacology, toxicity, and clinical study. Med Res Rev. 2019;39(5):1779-850.

11. Bernatoniene J, Jakstas V, Kopustinskiene DM. Phenolic Compounds of Rhodiola rosea L. as the Potential Alternative Therapy in the Treatment of Chronic Diseases. Int J Mol Sci. 31 juill 2023;24(15):12293.

12. GBIF . https://www.gbif.org/

13. Galambosi B, Galambosi Z, Hethelyi E, Szöke E, Volodin V, Poletaeva I, et al. Importance and quality of roseroot (Rhodiola rosea L.) growing in the European North. 2010;

14. Brown RP, Gerbarg PL, Ramazanov Z. Rhodiola Rosea in Traditional Medicine. J Am Bot Counc. 2014;56:40-52.

15. Brinckmann JA, Cunningham AB, Harter DEV. Running out of time to smell the roseroots: Reviewing threats and trade in wild Rhodiola rosea L. J Ethnopharmacol. avr 2021;269:113710.

16. Convention sur le Commerce International des Especes de Faune et de Flore Sauvages Menacees D'Extinction. Environ Policy Law. avr 1978;4(1):51-2.

17. Bejar E, Upton R, II J. Adulteration of Rhodiola (Rhodiola rosea) Rhizome and Root and Extracts. Bot Adulterants Program Am Bot Counc. 16 oct 2017;1-8.

18. Galambosi B. Demand and Availability of Rhodiola Rosea L. Raw Material. Frontis. 1 janv 2006;17:223-36.

19. Kubentayev SA, Zhumagul MZh, Kurmanbayeva MS, Alibekov DT, Kotukhov JA, Sitpayeva GT, et al. Current state of populations of Rhodiola rosea L. (Crassulaceae) in East Kazakhstan. Bot Stud. 7 nov 2021;62(1):19.

20. Scribd. The Herb That Can Change Your Life E-Book | PDF | Major Depressive Disorder | Depression (Mood). https://www.scribd.com/doc/36517500/The-Herb-That-Can-Change-Your-Life-E-book

21. Perfumi M, Mattioli L. Adaptogenic and central nervous system effects of single doses of 3% rosavin and 1% salidroside Rhodiola rosea L. extract in mice. Phytother Res PTR. janv 2007;21(1):37-43.

22. Brown R, Gerbarg P, Ramazanov Z. Rhodiola rosea: A Phytomedicinal Overview. Herb Gram. 1 janv 2002;56.

23. Sun S, Tuo Q, Li D, Wang X, Li X, Zhang Y, et al. Antioxidant Effects of Salidroside in the Cardiovascular System. Evid-Based Complement Altern Med ECAM. 26 sept 2020;2020:9568647.

24. Rhodionine. https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Rhodionine&oldid=174730927

25. Péter Zomborszki Z, Kúsz N, Csupor D, Peschel W. Rhodiosin and herbacetin in Rhodiola rosea preparations: additional markers for quality control? Pharm Biol. 57(1):295-305.

26. Hamidpour R, Hamidpour S, Hamidpour M, Shahlari M, Sohraby M, Shahlari N, et al. Chemistry, pharmacology and medicinal property of Rhodiola rosea from the selection of traditional applications to the novel phytotherapy for the prevention and treatment of serious diseases. Int J Case Rep Images. 2015;6(11):661.

27. (-)-Rosiridol High-Quality Images - C10H18O2 | CCDDS https://www.molinstincts.com/image/Rosiridol-img-CT1021635092.html

28. PubChem. https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/

29. Daucostérol. https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Daucost%C3%A9rol&oldid=175330315

30. β-Sitostérol. https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=%CE%92-Sitost%C3%A9rol&oldid=209793246

31. Acide chlorogénique. https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Acide_chlorog%C3%A9nique&oldid=219041240

32. Acide gallique. https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Acide_gallique&oldid=218140081

33. Acide paracoumarique. https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Acide_paracoumarique&oldid=209176674

34. Kiokias S, Proestos C, Oreopoulou V. Phenolic Acids of Plant Origin-A Review on Their Antioxidant Activity In Vitro (O/W Emulsion Systems) Along with Their in Vivo Health Biochemical Properties. Foods Basel Switz. 24 avr 2020;9(4):534.

35. Héthelyi ÉB, Korány K, Galambosi B, Domokos J, Pálinkás J. Chemical Composition of the Essential Oil from Rhizomes of Rhodiola rosea L. Grown in Finland. J Essent Oil Res. 1 nov 2005;17(6):628-9.

36. Evstatieva L, Todorova M, Antonova D, Staneva J. Chemical composition of the essential oils of Rhodiola rosea L. of three different origins. Pharmacogn Mag. 2010;6(24):256-8.

37. Shatar S, Adams RP, Koenig W. Comparative Study of the Essential Oil of Rhodiola rosea L. from Mongolia. J Essent Oil Res. 1 mai 2007;19(3):215-7.

38. Moreira MRC, Salvadori MG da SS, de Almeida AAC, de Sousa DP, Jordán J, Satyal P, et al. Anxiolytic-like effects and mechanism of (−)-myrtenol: A monoterpene alcohol. Neurosci Lett. 5 sept 2014;579:119-24.

39. Lira MHP de, Andrade Júnior ,Francisco Patricio de, Moraes ,Gustavo Fernandes Queiroga, Macena ,Girlene da Silva, Pereira ,Fillipe de Oliveira, and Lima IO. Antimicrobial activity of geraniol: an integrative review. J Essent Oil Res. 3 mai 2020;32(3):187-97.

40. Khoshnazar SM, Mohagheghi M, Rahimi S, Dabiri S, Shahrokhi N, Shafieipour S. Geraniol modulates inflammatory and antioxidant pathways to mitigate intestinal ischemia-reperfusion injury in male rats. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 22 janv 2025;

41. Bagheri S, Salehi I, Ramezani-Aliakbari F, Kourosh-Arami M, Komaki A. Neuroprotective effect of geraniol on neurological disorders: a review article. Mol Biol Rep. nov 2022;49(11):10865-74.

42. Linck V de M, da Silva AL, Figueiró M, Luis Piato Â, Paula Herrmann A, Dupont Birck F, et al. Inhaled linalool-induced sedation in mice. Phytomedicine. 1 avr 2009;16(4):303-7.

43. Gillot G, Decourcelle N, Dauer G, Barbier G, Coton E, Delmail D, et al. 1-Octanol, a self-inhibitor of spore germination in *Penicillium camemberti*. Food Microbiol. 1 août 2016;57:1-7.

44. Soares BV, Morais SM, dos Santos Fontenelle RO, Queiroz VA, Vila-Nova NS, Pereira CMC, et al. Antifungal Activity, Toxicity and Chemical Composition of the Essential Oil of Coriandrum sativum L. Fruits. Molecules. 11 juill 2012;17(7):8439-48.

45. Cardiovascular diseases (CVDs). https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)

46. Travail M du, Santé de la, Familles des S et des, Travail M du, Santé de la, Familles des S et des. Ministère du Travail, de la Santé, des Solidarités et des Familles. https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies-cardiovasculaires-et-avc/article/maladies-cardiovasculaires

47. Chen Y, Tang M, Yuan S, Fu S, Li Y, Li Y, et al. Rhodiola rosea: A Therapeutic Candidate on Cardiovascular Diseases. Oxid Med Cell Longev. 2022;2022(1):1348795.

48. Xing SS, Yang XY, Zheng T, Li WJ, Wu D, Chi JY, et al. Salidroside improves endothelial function and alleviates atherosclerosis by activating a mitochondria-related AMPK/PI3K/Akt/eNOS pathway. Vascul Pharmacol. 1 sept 2015;72:141-52.

49. He H, Chang X, Gao J, Zhu L, Miao M, Yan T. Salidroside Mitigates Sepsis-Induced Myocarditis in Rats by Regulating IGF-1/PI3K/Akt/GSK-3β Signaling. Inflammation. 1 déc 2015;38(6):2178-84.

50. Wang H, Li Q, Sun S, Chen S. Neuroprotective Effects of Salidroside in a Mouse Model of Alzheimer's Disease. Cell Mol Neurobiol. oct 2020;40(7):1133-42.

51. Zhong H, Xin H, Wu LX, Zhu YZ. Salidroside Attenuates Apoptosis in Ischemic Cardiomyocytes: a Mechanism Through a Mitochondria-Dependent Pathway. J Pharmacol Sci. 1 janv 2010;114(4):399-408.

52. Hybertson BM, Gao B, Bose SK, McCord JM. Oxidative stress in health and disease: the therapeutic potential of Nrf2 activation. Mol Aspects Med. août 2011;32(4-6):234-46.

53. Smith MA. Alzheimer Disease. In: Bradley RJ, Harris RA, Jenner P, éditeurs. International Review of Neurobiology https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0074774208606078

54. VIDAL. Maladie d'Alzheimer - symptômes, causes, traitements et prévention. https://www.vidal.fr/maladies/systeme-nerveux/maladie-alzheimer.html

55. Tang H, Wang J, Zhao L, Zhao X mei. Rhodiola rosea L extract shows protective activity against Alzheimer's disease in 3xTg-AD mice. Trop J Pharm Res. 4 avr 2017;16(3):509-14.

56. FasterCapital . HSD de Tukey analyse post hoc apres ANOVA. https://fastercapital.com/fr/contenu/HSD-de-Tukey---analyse-post-hoc-apres-ANOVA.html

57. Kasper S, Dienel A. Multicenter, open-label, exploratory clinical trial with Rhodiola rosea extract in patients suffering from burnout symptoms. Neuropsychiatr Dis Treat. 22 mars 2017;13:889-98.

58. Assessment report on Rhodiola rosea L., rhizoma et radix.

59. McGovern E, McDonnell TJ. Herbal medicine--sets the heart racing! juill 2010 https://www.lenus.ie/handle/10147/122651

60. L'interaction de Rhodiola rosea (racine de fer) et d'antidépresseurs | neuropsychiatrie.https://link.springer.com/article/10.1007/s40211-014-0124-8

61. Hellum BH, Tosse A, Hoybakk K, Thomsen M, Rohloff J, Georg Nilsen O. Potent in vitro inhibition of CYP3A4 and P-glycoprotein by Rhodiola rosea. Planta Med. mars 2010;76(4):331-8.

62. Thu OK, Spigset O, Nilsen OG, Hellum B. Effect of commercial Rhodiola rosea on CYP enzyme activity in humans. Eur J Clin Pharmacol. mars 2016;72(3):295-300.

63. Spanakis M, Vizirianakis IS, Batzias G, Niopas I. Pharmacokinetic interaction between losartan and Rhodiola rosea in rabbits. Pharmacology. 2013;91(1-2):112-6.

64. van Diermen D, Marston A, Bravo J, Reist M, Carrupt PA, Hostettmann K. Monoamine oxidase inhibition by Rhodiola rosea L. roots. J Ethnopharmacol. 18 mars 2009;122(2):397-401.

65. Kozyr IV. Forest Vegetation Dynamics Along an Altitudinal Gradient in Relation to the Climate Change in Southern Transbaikalia, Russia. Achiev Life Sci https://www.scipedia.com/public/Kozyr_2014a

66. Travail M du, Santé de la, Familles des S et des, Travail M du, Santé de la, Familles des S et des. Ministère du Travail, de la Santé, des Solidarités et des Familles. https://sante.gouv.fr/sante-et-environnement/denrees-alimentaires/article/complements-alimentaires

67. AFMPS | Vos médicaments et produits de santé .https://www.afmps.be/fr

68. Shevtsov VA, Zholus BI, Shervarly VI, Vol'skij VB, Korovin YP, Khristich MP, et al. A randomized trial of two different doses of a SHR-5 Rhodiola rosea extract versus placebo and control of capacity for mental work. Phytomedicine Int J Phytother Phytopharm. mars 2003;10(2-3):95-105.

69. Cropley M, Banks AP, Boyle J. The Effects of Rhodiola rosea L. Extract on Anxiety, Stress, Cognition and Other Mood Symptoms. Phytother Res PTR. déc 2015;29(12):1934-9.

70. Dwyer AV, Whitten DL, Hawrelak JA. Herbal medicines, other than St. John's Wort, in the treatment of depression: a systematic review. Altern Med Rev J Clin Ther. mars 2011;16(1):40-9.

71. Mao JJ, Xie SX, Zee J, Soeller I, Li QS, Rockwell K, et al. Rhodiola rosea versus sertraline for major depressive disorder: A randomized placebo-controlled trial. Phytomedicine Int J Phytother Phytopharm. 15 mars 2015;22(3):394-9.

72. Olsson EM, von Schéele B, Panossian AG. A randomised, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study of the standardised extract shr-5 of the roots of Rhodiola rosea in the treatment of subjects with stress-related fatigue. Planta Med. févr 2009;75(2):105-12.

73. Lewis JE, Poles J, Shaw DP, Karhu E, Khan SA, Lyons AE, et al. The effects of twenty-one nutrients and phytonutrients on cognitive function: A narrative review. J Clin Transl Res. 4 août 2021;7(4):575-620.

74. Williams TD, Langley HN, Roberson CC, Rogers RR, Ballmann CG. Effects of Short-Term Golden Root Extract (Rhodiola rosea) Supplementation on Resistance Exercise Performance. Int J Environ Res Public Health. janv 2021;18(13):6953.

75. Darbinyan V, Aslanyan G, Amroyan E, Gabrielyan E, Malmström C, Panossian A. Clinical trial of Rhodiola rosea L. extract SHR-5 in the treatment of mild to moderate depression. Nord J Psychiatry. 2007;61(5):343-8.

76. Hanna M, Jaqua E, Nguyen V, Clay J. B Vitamins: Functions and Uses in Medicine. Perm J. 29 juin 2022;26(2):89-97.

77. 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.

78. Di Pierro F, Sisti D, Rocchi M, Belli A, Bertuccioli A, Cazzaniga M, et al. Effects of Melissa officinalis Phytosome on Sleep Quality: Results of a Prospective, Double-Blind, Placebo-Controlled, and Cross-Over Study. Nutrients. 4 déc 2024;16(23):4199.

79. Li XT, Zhou JC, Zhou Y, Ren YS, Huang YH, Wang SM, et al. Pharmacological effects of Eleutherococcus senticosus on the neurological disorders. Phytother Res PTR. sept 2022;36(9):3490-504.

80. Panossian AG. Adaptogens in Mental and Behavioral Disorders. Psychiatr Clin North Am. 1 mars 2013;36(1):49-64.

81. Janda K, Wojtkowska K, Jakubczyk K, Antoniewicz J, Skonieczna-Żydecka K. Passiflora incarnata in Neuropsychiatric Disorders—A Systematic Review. Nutrients. 19 déc 2020;12(12):3894.

82. Hase A, Jung SE, aan het Rot M. Behavioral and cognitive effects of tyrosine intake in healthy human adults. Pharmacol Biochem Behav. juin 2015;133:1-6.

83. Baba Y, Inagaki S, Nakagawa S, Kaneko T, Kobayashi M, Takihara T. Effects of l-Theanine on Cognitive Function in Middle-Aged and Older Subjects: A Randomized Placebo-Controlled Study. J Med Food. avr 2021;24(4):333-41.

84. Chojnacki C, Gąsiorowska A, Popławski T, Konrad P, Chojnacki M, Fila M, et al. Beneficial Effect of Increased Tryptophan Intake on Its Metabolism and Mental State of the Elderly. Nutrients. 7 févr 2023;15(4):847.

85. Hepsomali P, Groeger JA, Nishihira J, Scholey A. Effects of Oral Gamma-Aminobutyric Acid (GABA) Administration on Stress and Sleep in Humans: A Systematic Review. Front Neurosci. 2020;14:923.

86. amoseeds. Rhodiola rosea : Bienfaits et Guide Complet ! (origine, posologie...). https://amoseeds.com/blogs/guide-phytotherapie/rhodiola

87. Bremness lesley, Desgranges T, Fletcher N, Ward M. Plantes aromatiques et médicinales : 700 espèces. Larousse. 2005. 304 p.

88. Ph.d DAMC. Golden Root (Rhodiola rosea)…….a queen of adaptogenic herbs. New Drug Approvals. 2014https://newdrugapprovals.org/2014/07/28/golden-root-rhodiola-rosea-a-queen-of-adaptogenic-herbs/

89. Купить настойку на золотом корне (настойка родиолы розовой). https://andreymedonos.ru/catalog/tayezhnye_napitki_/nastoyka_na_zolotom_korne/

LA RHODIOLE ROSE (RHODIOLA ROSEA), UNE PLANTE ADAPTOGÈNE : UTILISATIONS ET BIENFAITS SUR LA SANTÉ.

RESUME en français

La Rhodiole rose (*Rhodiola rosea*) est une plante médicinale connue pour ses propriétés adaptogènes. Elle est utilisée depuis des millénaires en médecine traditionnelle pour mieux gérer le stress, lutter contre la fatigue et renforcer les capacités physiques et mentales. Elle suscite un regain d'intérêt grâce à ses composés organiques comme les rosavines et les salidrosides. Ces molécules lui confèrent des effets sur le système cardiovasculaire et neurologique, ouvrant des perspectives dans la prise en charge des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et de la maladie d'Alzheimer. Par ailleurs, la surexploitation de *Rhodiola rosea* et le changement climatique, met en péril la pérennité de l'espèce. En officine, *Rhodiola rosea* se retrouve principalement sous forme de compléments alimentaires ou en préparations magistrales, elle offre de multiples bienfaits pour une faible toxicité. Toutefois les patients utilisant *Rhodiola rosea* nécessitent un accompagnement adapté, en raison de ses interactions et des contre-indications répertoriées.

ENGLISH TITLE : RHODIOLA ROSEA, AN ADAPTOGENIC PLANT : USES AND HEALTH BENEFITS

Rhodiola rosea is a medicinal plant known for its adaptogenic properties. It has been used for millennia in traditional medicine to better manage stress, fight fatigue, and strengthen physical and mental capacities. It is currently experiencing renewed interest due to its organic compounds such as rosavins and salidrosides. These molecules give it effects on the cardiovascular and neurological systems, opening up perspectives in the management of strokes and Alzheimer's disease. Moreover, the overexploitation of *Rhodiola rosea* and climate change are endangering the sustainability of the species. In pharmacies, *Rhodiola rosea* is mainly found in the form of dietary supplements or compounded preparations. It offers multiple benefits with low toxicity. However, patients using *Rhodiola rosea* require appropriate guidance due to its interactions and the contraindications that have been reported.

DISCIPLINE administrative : PHARMACIE

MOTS-CLES :
Rhodiola rosea, plante adaptogène, salidroside, cardiovasculaire, neurologique, Alzheimer, antioxydant, compléments alimentaires

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :
Université Paul Sabatier - Toulouse III
Faculté des Sciences Pharmaceutiques, 35 chemin des Maraîchers, 31400 TOULOUSE

DIRECTEUR DE THÈSE : Docteur Fondere Sylvie