



**HAL**  
open science

## Le safran, précieuse épice ou précieux médicament ?

Claire Palomares

► **To cite this version:**

Claire Palomares. Le safran, précieuse épice ou précieux médicament ?. Sciences pharmaceutiques. 2015. hal-01732922

**HAL Id: hal-01732922**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01732922v1>**

Submitted on 14 Mar 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE**

**2015**

---

**FACULTÉ DE PHARMACIE**

**THÈSE**

Présentée et soutenue publiquement

**Le 3 avril 2015**

Sur un sujet dédié à

**LE SAFRAN, PRÉCIEUSE ÉPICE  
OU PRÉCIEUX MÉDICAMENT ?**

pour obtenir

**le Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie**

par

**Claire PALOMARES**

Née le 20 Février 1988, à Saint-Dié-Des-Vosges

**Membres du Jury**

Président et directeur :	Mme Dominique LAURAIN-MATTAR	Professeur des universités
Juges :	M. Bernard HERBETH	Pharmacien, chargé de recherche à l'INSERM
	M. Jean-Claude SONNTAG	Docteur en pharmacie
	Mme Blandine MOREAU	Maître de conférences

UNIVERSITÉ DE LORRAINE  
FACULTÉ DE PHARMACIE  
Année universitaire 2014-2015

**DOYEN**

Francine PAULUS

**Vice-Doyen**

Béatrice FAIVRE

**Directeur des Etudes**

Virginie PICHON

**Conseil de la Pédagogie**

Président, Brigitte LEININGER-MULLER

**Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier**

Président, Béatrice DEMORE

**Commission Prospective Facultaire**

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

**Commission de la Recherche**

Président, Raphaël DUVAL

**Responsable de la filière Officine**

Béatrice FAIVRE

**Responsables de la filière Industrie**

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

**Responsable de la filière Hôpital**

Béatrice DEMORE

**Responsable Pharma Plus ENSIC**

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

**Responsable Pharma Plus ENSAIA**

Raphaël DUVAL

**Responsable de la Communication**

Marie-Paule SAUDER

**Responsable de la Cellule de Formation Continue  
et individuelle**

Béatrice FAIVRE

**Responsable de la Commission d'agrément  
des maîtres de stage**

Béatrice FAIVRE

**Responsables des échanges internationaux**

Bertrand RIHN

**Responsable ERASMUS**

Mihayl VARBANOV

**DOYENS HONORAIRES**

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

**PROFESSEURS EMERITES**

Jeffrey ATKINSON

Max HENRY

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Michel JACQUE

Pierre LABRUDE

Lucien LALLOZ

Pierre LECTARD

Vincent LOPPINET

Marcel MIRJOLET

Maurice PIERFITTE

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

**ASSISTANTS HONORAIRES**

**MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES**

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Jean-Louis MONAL

Blandine MOREAU

Dominique NOTTER

Christine PERDICAKIS

Marie-France POCHON

Anne ROVEL

Marie-Catherine BERTHE  
Annie PAVIS

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

<b>ENSEIGNANTS</b>	<b>Section CNU*</b>	<b>Discipline d'enseignement</b>
<b>PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS</b>		
Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	<i>Thérapie cellulaire</i>
Chantal FINANCE	82	<i>Virologie, Immunologie</i>
Jean-Louis MERLIN	82	<i>Biologie cellulaire</i>
Alain NICOLAS	80	<i>Chimie analytique et Bromatologie</i>
Jean-Michel SIMON	81	<i>Economie de la santé, Législation pharmaceutique</i>
<b>PROFESSEURS DES UNIVERSITES</b>		
Jean-Claude BLOCK	87	<i>Santé publique</i>
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	<i>Pharmacologie</i>
Raphaël DUVAL	87	<i>Microbiologie clinique</i>
Béatrice FAIVRE	87	<i>Biologie cellulaire, Hématologie</i>
Luc FERRARI	86	<i>Toxicologie</i>
Pascale FRIANT-MICHEL	85	<i>Mathématiques, Physique</i>
Christophe GANTZER	87	<i>Microbiologie</i>
Frédéric JORAND	87	<i>Eau, Santé, Environnement</i>
Isabelle LARTAUD	86	<i>Pharmacologie</i>
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	<i>Pharmacognosie</i>
Brigitte LEININGER-MULLER	87	<i>Biochimie</i>
Pierre LEROY	85	<i>Chimie physique</i>
Philippe MAINCENT	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Alain MARSURA	32	<i>Chimie organique</i>
Patrick MENU	86	<i>Physiologie</i>
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Bertrand RIHN	87	<i>Biochimie, Biologie moléculaire</i>
<b>MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS</b>		
Béatrice DEMORE	81	<i>Pharmacie clinique</i>
Julien PERRIN	82	<i>Hématologie biologique</i>
Marie SOCHA	81	<i>Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique</i>
Nathalie THILLY	81	<i>Santé publique</i>
<b>MAITRES DE CONFÉRENCES</b>		
Sandrine BANAS	87	<i>Parasitologie</i>
Xavier BELLANGER	87	<i>Parasitologie, Mycologie médicale</i>
Emmanuelle BENOIT	86	<i>Communication et Santé</i>
Isabelle BERTRAND	87	<i>Microbiologie</i>
Michel BOISBRUN	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
François BONNEAUX	86	<i>Chimie thérapeutique</i>
Ariane BOUDIER	85	<i>Chimie Physique</i>
Cédric BOURA	86	<i>Physiologie</i>
Igor CLAROT	85	<i>Chimie analytique</i>
Joël COULON	87	<i>Biochimie</i>
Sébastien DADE	85	<i>Bio-informatique</i>
Dominique DECOLIN	85	<i>Chimie analytique</i>
Roudayna DIAB	85	<i>Pharmacie galénique</i>
Natacha DREUMONT	87	<i>Biochimie générale, Biochimie clinique</i>
Joël DUCOURNEAU	85	<i>Biophysique, Acoustique</i>

<b>ENSEIGNANTS (suite)</b>	<b>Section CNU*</b>	<b>Discipline d'enseignement</b>
Florence DUMARCAY	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Anthony GANDIN	87	Mycologie, Botanique
Caroline GAUCHER	85/86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie, Sécurité sanitaire
Francine KEDZIEREWICZ	85	Pharmacie galénique
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Julie LEONHARD	86	Droit en Santé
Faten MERHI-SOUSSI	87	Hématologie
Christophe MERLIN	87	Microbiologie environnementale
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Francine PAULUS	85	Informatique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Sophie PINEL	85	Informatique en Santé (e-santé)
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Rosella SPINA	86	Pharmacognosie
Gabriel TROCKLE	86	Pharmacologie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIYOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI	85	Pharmacie galénique

**PROFESSEUR ASSOCIE**

Anne MAHEUT-BOSSER	86	Sémiologie
--------------------	----	------------

**PROFESSEUR AGREGÉ**

Christophe COCHAUD	11	Anglais
--------------------	----	---------

**\*Disciplines du Conseil National des Universités :**

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 ; Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

# SERMENT DES APOTHICAIRES



**Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :**

**D'** honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

**D'**exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

**De** ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

**Que** les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

**Que** je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTÉ N'ENTEND DONNER AUCUNE  
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS  
ÉMISES DANS LES THÈSES, CES OPINIONS DOIVENT  
ÊTRE CONSIDÉRÉES COMME PROPRES À LEUR  
AUTEUR ».



# Remerciements

## **À Madame Laurain-Mattar**

Merci de m'avoir fait l'honneur de diriger ce sujet et de présider ce jury. Je vous remercie de l'aide pour la réalisation de cette thèse. Veuillez recevoir en cet instant l'expression de mon plus profond respect et de ma sincère reconnaissance.

## **À Madame Moreau**

Merci de m'avoir proposé ce sujet, et merci pour votre grande disponibilité et votre implication. Veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect et de mes plus respectueuses considérations.

## **À Monsieur Herberth**

Merci de l'intérêt porté à ce travail. Merci de m'avoir fait l'honneur d'accepter de participer et de juger ce travail. Veuillez recevoir l'expression de ma profonde gratitude et de mes sincères remerciements.

## **À Monsieur Sonntag**

Merci de m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger ce travail. Trouvez ici l'expression de mes sentiments les plus sincères.

## **À mes parents**

Merci pour votre amour, vos encouragements, votre soutien et votre présence tout au long de mes études. Merci d'avoir toujours cru en moi. Enfin, merci pour ces heures passées afin de mener à bien l'élaboration de ce travail de thèse.

## **À Benjamin**

Merci pour ta présence, ta patience, tes encouragements, ton optimisme ainsi que ton soutien sans relâche depuis toutes ces années. Je te remercie pour tout le bonheur et l'attention que tu m'apportes au quotidien.

## **À mes frères et ma sœur**

Merci pour votre soutien ainsi que vos encouragements lors de mes études. Merci pour m'avoir toujours conseillée et protégée.

**À mes amies d'enfance et de colos (Orélie, Cécile, Lily, Maud, Cerise, Léonore, Poca, Marianne, Téodora, Alice...) ainsi qu'aux amis et copains de la fac' (Eva, Chloé, Elise, Alexis, Tony, Claire, Xavière, Sonia...)**

Merci pour tout ce que vous pouvez m'apporter et pour tous les bons moments passés ensemble ainsi que ceux à venir.

## **À mes oncles et tantes**

Merci pour avoir toujours suivi de près comme de loin mes études et ma thèse.

## **À Marie-Claude, Jean-Louis, Matthieu, Claude, Domi et toute la famille**

Merci pour votre gentillesse et vos encouragements.

## **À Richard**

Merci pour la découverte de la culture de cette si précieuse épice, de ton savoir-faire, ainsi que de ton aide dans l'accomplissement de ce travail.

## **Aux équipes des pharmacies Broglio-Hadet et Gueutal,**

Merci de m'avoir accueillie en stage, de m'avoir fait partager vos connaissances et vos expériences, et de m'avoir ainsi transmis le goût du travail en officine.

**Merci aux équipes officinales des pharmacies Didier, Jolival, Mougeot-Chardot, David,...**

**Et enfin merci à vous tous, familles, amis et collègues, qui êtes présents en ce jour si particulier pour moi. Que cette thèse vous témoigne mon affection et vous exprime ma reconnaissance.**

*« Le safran reconforte, il excite la joie, raffermi tout viscère et répare le foie »*

École de médecine de Salerne, Moyen-Âge

# Table des matières

Liste des figures.....	3
Liste des tableaux .....	5
Liste des abréviations.....	6
Introduction .....	8
<b>I. De l'épice historique à la drogue végétale.....</b>	<b>9</b>
1. Étymologie.....	9
2. Origines et légendes.....	10
3. Arrivée en Europe occidentale.....	12
<b>II. Étude botanique de <i>Crocus sativus</i> L.....</b>	<b>14</b>
1. Classification .....	14
2. Description de la plante .....	15
a. Aspect général.....	15
b. Appareil végétatif.....	16
c. Appareil reproducteur.....	19
<b>III. Production de l'épice .....</b>	<b>23</b>
1. Distribution géographique .....	23
2. Production mondiale .....	23
3. Différentes espèces de crocus.....	24
4. Culture du safran .....	26
a. Climat et exposition au soleil .....	26
b. Sol.....	26
c. Plantation.....	27
d. Floraison.....	28
e. Ennemis et maladies .....	29
f. Soins, entretiens et renouvellement de la safranière .....	31
5. Récolte du safran.....	32
a. Cueillette .....	32
b. Emondage .....	33
c. Séchage.....	35
d. Conservation et conditionnement.....	37
6. Description de la drogue végétale.....	38

<b>IV. Étude phytochimique du safran .....</b>	<b>41</b>
1. Principaux composants du safran .....	41
a. Les caroténoïdes .....	42
b. La picrocrocine .....	45
c. Huile essentielle : safranal .....	45
d. Les flavonoïdes .....	47
2. Contrôles de qualité et essais .....	48
3. Falsifications .....	52
<b>V. Étude pharmacologique du safran .....</b>	<b>57</b>
1. Différentes propriétés.....	58
a. Anxiolytique et hypnotique .....	59
b. Antidépresseur .....	60
c. Antioxydant .....	67
d. Aphrodisiaque et stimulant.....	70
e. Anti-carcinogène.....	74
f. Antispasmodique et tonique digestif .....	78
g. Anti-inflammatoire, antalgique, analgésique.....	81
h. Régulateur de satiété.....	83
i. Activité sur le métabolisme des triglycérides, du cholestérol et des sucres. ....	84
2. Toxicité .....	88
<b>VI. Emplois du safran.....</b>	<b>90</b>
1. Usages traditionnels .....	90
2. Usages pharmaceutiques actuels .....	95
a. Homéopathie .....	97
b. Compléments alimentaires .....	101
3. Usage culinaire .....	105
4. Autres usages.....	107
<b>Conclusion.....</b>	<b>113</b>
<b>Bibliographie .....</b>	<b>115</b>
<b>Liste des annexes .....</b>	<b>125</b>

# Liste des figures

Figure 1 : cueilleuses de safran, île de Santorin (6).....	10
Figure 2 : aspect général de <i>Crocus sativus</i> L. (14).....	15
Figure 3: organisation du corne (14).....	18
Figure 4 : formation de nouveaux cormus [Lucey, Meurthe-et-Moselle, <i>Baba de safran</i> , 2011].....	17
Figure 5 : "herbée" de safran [Lucey, Meurthe-et-Moselle, <i>Baba de safran</i> , octobre 2010]...	18
Figure 6 : coupe transversale d'une feuille de crocus (vue de la face inférieure) (14).....	18
Figure 7 : bouton floral dans sa spathe translucide [Plombières, novembre 2013].....	19
Figure 8 : fleur de crocus [Plombières, novembre 2013].....	19
Figure 9 : diagramme floral d'une Iridacée.....	20
Figure 10 : étamines (17) .....	21
Figure 11 : ovaire ; coupe longitudinale (1 cm de long) et transversale (17) .....	21
Figure 12 : gynécée de <i>Crocus sativus</i> à gauche et stigmates de safran à droite (15) .....	22
Figure 13 : gynécée de <i>Crocus sativus</i> (17) .....	22
Figure 14 : principales nations productrices de safran (19).....	24
Figure 15 : plantation en sillon [Plombières, août 2012].....	28
Figure 16 : cycle de développement annuel de <i>Crocus sativus</i> (21) .....	29
Figure 17 : culture dans le Gâtinais (11).....	33
Figures 18 : émondage de <i>Crocus sativus</i> [Plombières, novembre 2013].....	33
Figure 19 : stigmates obtenus après émondage [Plombières, novembre 2013].....	34
Figure 20 : restes floraux [Plombières, novembre 2013].....	35
Figure 21 : séchage au-dessus d'un brasero (11).....	36
Figure 22 : séchage amateur chez Richard [Plombières, novembre 2013] .....	36
Figure 23 : production safran des payoux [Plombières, novembre 2013].....	37
Figure 24 : section transversale d'un stigmate (23).....	38
Figure 25 : observation microscopique d'une poudre de safran ; à gauche : l'extrémité supérieur du stigmate, au milieu : l'épiderme supérieur du stigmate et à droite : un grain de pollen (23).....	39
Figure 26 : structures moléculaires des quatre métabolites secondaires du safran à activité biologique.....	42
Figure 27 : structure chimique de la zéaxanthine.....	43
Figure 28 : biosynthèse du safranal et de la crocine à partir du clivage oxydatif de la zéaxanthine.....	43

Figure 29 : structure chimique de la crocétine .....	43
Figure 30 : structure chimique de la crocine 1 .....	44
Figure 31 : structure chimique de la picrocrocine.....	45
Figure 32 : structure chimique du safranal.....	46
Figure 33: structure d'un flavonol (les radicaux R diffèrent en fonction des flavonols rencontrés).....	47
Figure 34 : spectre d'absorption UV/visible entre 200 nm et 700 nm caractéristique d'un extrait aqueux de safran (25).....	51
Figure 35 : fleur de carthame (35) .....	55
Figure 36 : fleurons de carthame desséché (14) .....	55
Figure 37: stigmates de <i>Crocus sativus</i> (à gauche) et fleur tubulaire de <i>Carthamus tinctorius</i> (à droite) (15) .....	56
Figure 38 : grain de pollen de <i>Carthamus tinctorius</i> (en haut) et de <i>Crocus sativus</i> (en bas) (15).....	56
Figure 39 : <i>Hypericum perforatum</i> (46).....	63
Figure 40 : risque de confusion du safran à gauche avec le colchique d'automne à droite, très toxique (80) .....	89
Figure 41 : une page du papyrus d'Ebers (82).....	90
Figure 42 : vase à thériaque (83).....	91
Figure 43 : sirop Delabarre (90).....	96
Figure 44 : gel gingival Delabarre, tube de 20 g .....	96
Figure 45 : Solution gingivale Delabarre, flacon de 15 ml.....	97
Figure 46 : tube granule <i>Crocus sativus</i> 5CH .....	98
Figure 47 : Abbé Chaupitre n°6 .....	100
Figure 48 : sclérocalcine.....	100
Figure 49 : le jaune du safran illumine ce tapis d'Anatolie centrale (9).....	108
Figure 50 : gamme Phyl'activ®.....	109
Figure 51 : gamme Kesari®.....	110
Figure 52 : gamme sublime lift'argan® .....	110
Figure 53 : gamme Or rouge®.....	111

# Liste des tableaux

Tableau I : descriptif général de la plante (14).....	16
Tableau II : différentes espèces de crocus automnal.....	25
Tableau III : classification du safran en filament et en filaments coupés sur des critères physiques.....	48
Tableau IV : spécifications chimiques du safran en filaments, filaments coupés et en poudre.....	49
Tableau V : résumé des propriétés et indications du safran .....	58
Tableau VI : résumé des essais cliniques effectués sur la supplémentation de safran chez des patients souffrant de dépression majeure .....	65
Tableau VII : résumé des propriétés anti-carcinogènes attribuées au safran.....	75
Tableau VIII : principaux effet du safran sur le système digestif .....	78
Tableau IX : quelques compléments alimentaires référencés dans nos pharmacies .....	102



# Liste des abréviations

5-HTP	5-Hydroxytryptophane
ADAS-cog	<i>Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale</i>
ADN	Acide désoxyribonucléique
AFNOR	Association française de normalisation
AINS	Anti inflammatoire non stéroïdien
AJR	Apport journalier recommandé
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
APG	<i>Angiosperm Phylogeny Group</i>
ARN	Acide ribonucléique
AVC	Arrêt vasculaire cérébral
BHE	Barrière hémato Encéphalique
CCM	Chromatographie sur couche mince
CDR-SB	<i>Clinical Dementia Rating Scale-sums of Boxes</i>
CH	Centésimale hahnemanienne
CI50	Concentration inhibitrice médiane
CLHP	Chromatographie liquide à haute performance
DGCCRF	Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes
DH	Décimale hahnemanienne
DHA	Acide docosahexaénoïque
DL50	Dose létale médiane
EPA	Acide eicosapentaénoïque
ERO	Espèce réactive de l'oxygène
FSFI	Index de fonctionnement sexuel féminin

GPx	Glutathion peroxydase
HES	Hémalun-Erythrosine-Safran
HDRS = HAM-D	<i>Hamilton Depression Rating Scale</i> (échelle de dépression d'Hamilton)
HDL	<i>High Density Lipoprotein</i>
HLD	<i>High Lipid Diet</i>
IIEF	Index international de la fonction erectile
IMAO	Inhibiteur Monoamine Oxydase
ISO	<i>International Organization for Standardization</i>
ISRS	Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine
IUPAC	<i>International Union of Pure and Applied Chemistry</i>
LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i>
MDA	Malondialdéhyde
MMP-9	Métalloprotéinase matricielle 9
NO	Oxyde nitrique
NOS	Oxyde nitrique synthase
N-SMase	Sphingomyélinase neutre
PDS	<i>Premenstrual Daily Symptoms</i>
SOD	Superoxyde dismutase
SPM	Syndrome prémenstruel
TNF- $\alpha$	Facteur de nécrose tumorale
TPN	Tumescence nocturne pénienne
UV	Ultraviolet
VCAM-1	<i>Vascular Cell Adhesion Molecule-1</i>
VLDL	<i>Very Low Density Lipoprotein</i>

# Introduction

Le safran est une épice utilisée depuis plus de 3 000 ans. *Crocus sativus L.*, plante dont est extrait le safran, a parcouru les siècles et essaimé dans les différentes régions du globe pour se retrouver cultivé en France à partir du X<sup>e</sup> siècle. Il ne s'agit pas d'une plante sauvage car elle doit tout à la main de l'homme qui a su la cultiver, la choyer, et l'importer tout autour du bassin méditerranéen.

Le safran est également désigné par l'appellation « or rouge », appellation hautement justifiée puisque, vendue entre 30 et 40 euros le gramme, la précieuse épice suit le cours de l'or, étant la plus chère au monde. Son coût de revient élevé n'est pas dû à sa rareté mais à la cherté de la main d'œuvre. En effet, il faut 150 000 fleurs de crocus pour obtenir seulement 1 kg de safran sec.

Cette épice historique, réputée depuis l'Antiquité pour son usage culinaire, est bien moins connue du grand public pour son emploi dans les domaines de la médecine et de la pharmacie. Pourtant, les anciens (égyptiens, perses, grecs et romains), n'ont cessé de l'utiliser, de la cultiver pour ses nombreuses vertus pharmaceutiques.

Nous allons l'examiner de plus près en commençant par nous pencher sur ses origines et son histoire. Nous établirons ensuite l'intérêt botanique de la plante *Crocus sativus L.*, et de ses différentes parties pour ensuite nous attarder et nous focaliser sur les stigmates, à l'origine même de la drogue végétale utilisée en thérapeutique. Nous nous arrêterons un moment sur la culture et la récolte de ces derniers, recourant pour ce faire à l'expérience même d'un safranier vosgien.

Viendront ensuite l'étude 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 malgré son prix prohibitif. Pour finir, nous classerons les emplois du safran selon ses usages à la fois traditionnels et pharmaceutiques, en tant que complément alimentaire et remède homéopathique mais aussi selon son utilisation comme épice incorporée dans de nombreux mets lui conférant une renommée toute particulière.

# I. De l'épice historique à la drogue végétale

## 1. Étymologie

Nous pouvons comprendre de par leur écriture et leur prononciation que les mots *Crocus sativus* et safran proviennent d'origines différentes. En effet « *Crocus sativus* », nom adopté par le scientifique Linné en 1754 serait une transcription en latin du mot grec « krokos » qui signifie filament, poil, en référence à la forme des stigmates qui donneront une fois séchés, cette fameuse épice. « Krokos » proviendrait de l'hébreu : « Karkôm », mentionné dans le Cantique des Cantiques de la Bible (1).

Quant au mot safran, celui-ci a une origine latine : « safranum », tiré de l'arabo-persan « za'faran » dérivant d'« asfar » signifiant jaune (2). L'origine arabo-persane est donc incontestable et nous pouvons de plus mentionner l'existence d'un village existant sur les bords de l'Euphrate, il y a plus de 4 300 ans, nommé Azupirano signifiant « ville du safran ».

Le terme « sativus » signifie « cultivé », car *Crocus sativus* est peu connu pour se développer à l'état sauvage, mais est cultivé depuis très longtemps pour ses stigmates.

On retrouve une origine mythologique commune dans les dénominations internationales du mot safran (3) :

- Français : safran
- Anglais : saffron
- Allemand : Safran
- Espagnol : azafrán
- Italien : zafferano
- Arabe : za'faran
- Néerlandais : saffraan
- Portugais : açafreão
- Polonais : szafran
- Grec : zafora
- Chinois : fan huong hua (épice), Xi hong hua (remède)
- Russe : schafran
- Japonais : safuran

Nous pouvons citer également quelques noms vernaculaires pour décrire le safran tels que safran d'automne, safran médicinal, safran cultivé, safran officinal ou encore safran du gâtinais (4) et compte-tenu de son prix élevé, il porte le surnom d' « or rouge ».

## 2. Origines et légendes

L'histoire du safran, que ce soit au niveau de sa culture ou de son usage, remonte à plus de 3 500 ans et traverse plusieurs sociétés, continents et civilisations.

Il existe un mystère sur l'origine du safran. Il serait né quelque part entre la Turquie et l'Inde, se propageant ensuite autour du bassin méditerranéen oriental.

La fleur de safran serait en fait issue d'un ancêtre sauvage certainement d'origine grecque : *Crocus cartwrightianus*, une plante diploïde qui, à force de croisements, donna une forme mutante : *Crocus sativus*, espèce triploïde stérile apparue en Crète.

- Dans la culture gréco-romaine (du VIII<sup>e</sup> siècle av. J.-C. au III<sup>e</sup> siècle)

Des fresques situées au large de la Grèce antique attestent de la culture du safran aux alentours de 1600 av. J.-C. Au palais de Cnossos en Crète et dans les ruines d'Akrotiri sur l'île de Santorin, se trouvent des fresques évoquant la cueillette de safran (5).



Figure 1 : cueilleuses de safran, île de Santorin (6)

Du côté de la mythologie grecque apparaissent certaines légendes :

- D'après Philon d'Alexandrie, Krokos jouait avec le dieu Hermès au lancer de disque. Il reçut un coup au front ce qui provoqua une blessure mortelle. De son sang répandu naquit ainsi la fleur de crocus.
- Ovide, dans les Métamorphoses, donne une autre version mythologique : Crocus tombe amoureux de l'inaccessible nymphe Smilax. De part cet amour malheureux et impossible, tous deux furent transformés en fleurs ; « *Et crocum in parvos versum cum smilace flores* » (Crocus changé avec Smilax en petites fleurs) (5).

Selon la mythologie romaine, le safran serait né de l'étreinte charnelle entre Jupiter et Junon. D'où les propriétés aphrodisiaques qu'on lui attribue.

Du temps de l'Égypte ptolémaïque, Cléopâtre se servait du safran, à cause de ses propriétés cosmétiques, aphrodisiaques et à ses qualités de colorant. Elle élaborait la première véritable eau de toilette nommée « *kyphi* » (préparation aromatique, contenant différentes substances broyées puis pétries avec du miel) qui devint par la suite un encens sacré par les égyptiens. A son propos, le grand historien Plutarque (46-125) écrit : « *le kyphi a le pouvoir de conduire vers le sommeil, d'éclairer les rêves, d'apaiser les tensions de l'anxiété quotidienne en amenant calme et quiétude à tous ceux qui le respirent* » (7). Ainsi, on brûlait le *kyphi* le soir afin d'effacer les soucis de la journée.

- Dans la culture perse

Dans l'Irak d'aujourd'hui, ont été découvertes des peintures préhistoriques âgées de 50 000 ans à base de pigments de safran.

Alexandre le Grand, roi de Macédoine, ainsi que son armée ont utilisé cette épice et répandu son usage lors des campagnes asiatiques, après l'avoir découverte de la manière suivante : en l'an 326 av. J.-C. dans le but de conquérir le Cachemire, il installa son campement dans une prairie à la frontière avec le Cachemire. La légende raconte que le lendemain matin, Alexandre le Grand, ignorant tout de la culture du safran, fut surpris d'apercevoir ses 120 000 hommes isolés au milieu d'un océan de fleurs violettes, apparues subitement pendant la nuit. Effrayés par ce spectacle et croyant à un maléfice, ils furent contraints de faire demi-tour sans même combattre (8).

Au IX<sup>e</sup> siècle av. J.-C. le safran était cultivé en Perse avec une production localisée à Derbent, Ispahan et aussi en Transoxanie. Il avait divers usages : pigment jaune, parfum, médicament, épice pouvant être associé au thé ou à la nourriture. C'est à partir de ces petites productions que le safran aurait été transporté en Chine, du temps de la dynastie des Yuan (1280-1368) (5) même si certains historiens pensent qu'il y serait parvenu suite aux envahisseurs mongols provenant de Perse.

La culture du safran était aussi répandue dans l'actuelle Turquie avec des récoltes concentrées au nord de la ville de Safranbolu. Actuellement, la culture y est toujours pratiquée et fait même l'objet d'un festival annuel.

### **3. Arrivée en Europe occidentale**

C'est à partir du IX<sup>e</sup> siècle que la culture du safran apparaît en Europe occidentale ; en effet ce sont les Arabes qui l'apportent en Afrique du Nord, puis la civilisation maure qui la diffuse en Espagne musulmane.

Ainsi l'on retrouve des plantations de safran dans les provinces de la Mancha, de Castille, d'Andalousie et de Valence ; l'Espagne bénéficiera d'un rôle important dans l'industrie du safran en se plaçant au rang des plus gros producteurs et des plus gros exportateurs grâce à son implication depuis des siècles dans le commerce des épices (9).

L'introduction du safran en France fait suite à sa mise en culture en Espagne mais provient également d'un apport des Croisés lors de leur retour d'Asie Mineure entre les XI<sup>e</sup> et XIII<sup>e</sup> siècles. On peut aussi imaginer que du temps de l'empire romain, les Gaulois connaissaient cette épice grâce aux contacts qu'ils établissaient avec la Grande Grèce du fait des voies de communication. Montagné parle d'un assaisonnement prisé des Gaulois faisant intervenir safran, cumin, miel, benjoin pour les œufs, et safran, miel et vins doux pour les bouillies de céréales (5).

La culture du safran en France prend vraisemblablement naissance dans l'Albigeois pour s'étendre au Quercy, à l'Angoumois, au Poitou, à la Touraine, à la Provence. L'importation dans le Gâtinais serait dû à la famille Pocaire, au XIII<sup>e</sup> siècle, grâce à Geoffrey Pocaire rapportant la plante d'Orient lors de l'avant dernière croisade, mais également grâce à son fils qui aurait ramené des bulbes d'Avignon peu avant sa mort en 1306 (10). C'est ainsi qu'un commerce s'établit dans cette région et se concentre dans les villes de Pithiviers et de Boynes. Boynes fut ainsi qualifiée de capitale française du safran jusqu'au XIX<sup>e</sup> siècle.

C'est au XVI<sup>e</sup> siècle que la culture du safran en Occident bat son plein, se répandant rapidement dans différentes régions françaises afin de gagner la Normandie puis le sud de l'Angleterre où une ville fut baptisée du nom de l'épice : *Saffron Walden*.

Parallèlement, le safran est également cultivé en Allemagne, en Suisse et en Italie avec les grands ports exportateurs de Gênes et de Venise. Puis la culture s'exporte en Amérique, suite aux persécutions religieuses en Europe, avec une installation majoritaire en Pennsylvanie.

Au XIX<sup>e</sup> siècle, les cultures du safran en Europe déclinent, si bien que le safran du Gâtinais demeure le seul survivant. A partir de 1850, les surfaces régressent très rapidement, avec pour causes :

- les hivers rigoureux (1879-1880 et 1891-1892) ;
- l'introduction des teintures et des colorants chimiques (aniline) ;
- les maladies cryptogamiques ;
- la hausse du coût de la main d'œuvre ;
- la diminution de l'emploi du safran en pharmacie ;
- l'exode rural ;
- le départ à la guerre en 1914.

La disparition totale du safran se produit en 1946 suite à l'apparition de nouvelles cultures telles que la betterave, la pomme de terre ou les céréales.

La reprise de cette culture tant convoitée au fil des siècles, se fait dans les années 1980 en France, avec, en 1987, la création d'une nouvelle association « les safraniers du Gâtinais » afin de relancer cette culture traditionnelle (1) (11).

Cette épice, qui a parcouru différentes époques et contrées du monde, est également une drogue au sens pharmaceutique, c'est-à-dire qu'une partie de cette plante est utilisée pour ses propriétés thérapeutiques. Ce sont les stigmates séchés de la fleur de *Crocus sativus* qui constituent la drogue végétale. Les stigmates ainsi que la poudre de safran font l'objet d'une monographie à la pharmacopée française de 1965 à 1991 (de la VIII<sup>e</sup> à la X<sup>e</sup> édition) figurant, seuls, ou dans différentes préparations officinales (9) (12).



## II. Étude botanique de *Crocus sativus* L.

### 1. Classification

Selon la classification botanique de Cronquist de 1981, qui est basée sur des critères anatomiques, morphologiques et chimiques dans le but de différencier les angiospermes, *Crocus sativus* L. appartient à :

- Règne : végétal
- Embranchement : Spermatophyte
- Sous-embranchement : Angiospermes (*Magnoliophyta*)
- Classe : Monocotylédones (*Liliopsida*)
- Sous-classe : *Liliidae*
- Ordre : Liliales
- Famille : *Iridaceae*
- Sous-famille : *Crocoïdeae*
- Genre : *Crocus*
- Espèce : *C.sativus* L.

La classification phylogénétique selon l'APG III (*Angiosperms Phylogeny Group*) est quant à elle basée sur une approche moléculaire suivant des analyses de plusieurs gènes chloroplastiques et d'un gène nucléaire du ribosome. Le safran, selon cette classification appartient donc à l'ordre des Asparagales, à la famille des *Iridaceae*, au genre *Crocus* ainsi qu'à l'espèce *sativus* L.

La famille des *Iridaceae* comprend 1 800 espèces dont les iris, les glaïeuls, les crocus. Ces plantes ont pour caractéristiques communes un ovaire infère et un androcée comportant trois étamines disposées en un seul verticille (13).

Parmi les 85 espèces appartenant au genre crocus, le safran est l'espèce la plus fascinante.

Notons qu'il existe deux groupes de crocus : les crocus à floraison automnale comme *Crocus sativus* L. et les crocus à floraison printanière tels que *Crocus vernus* L.

## 2. Description de la plante

### a. Aspect général

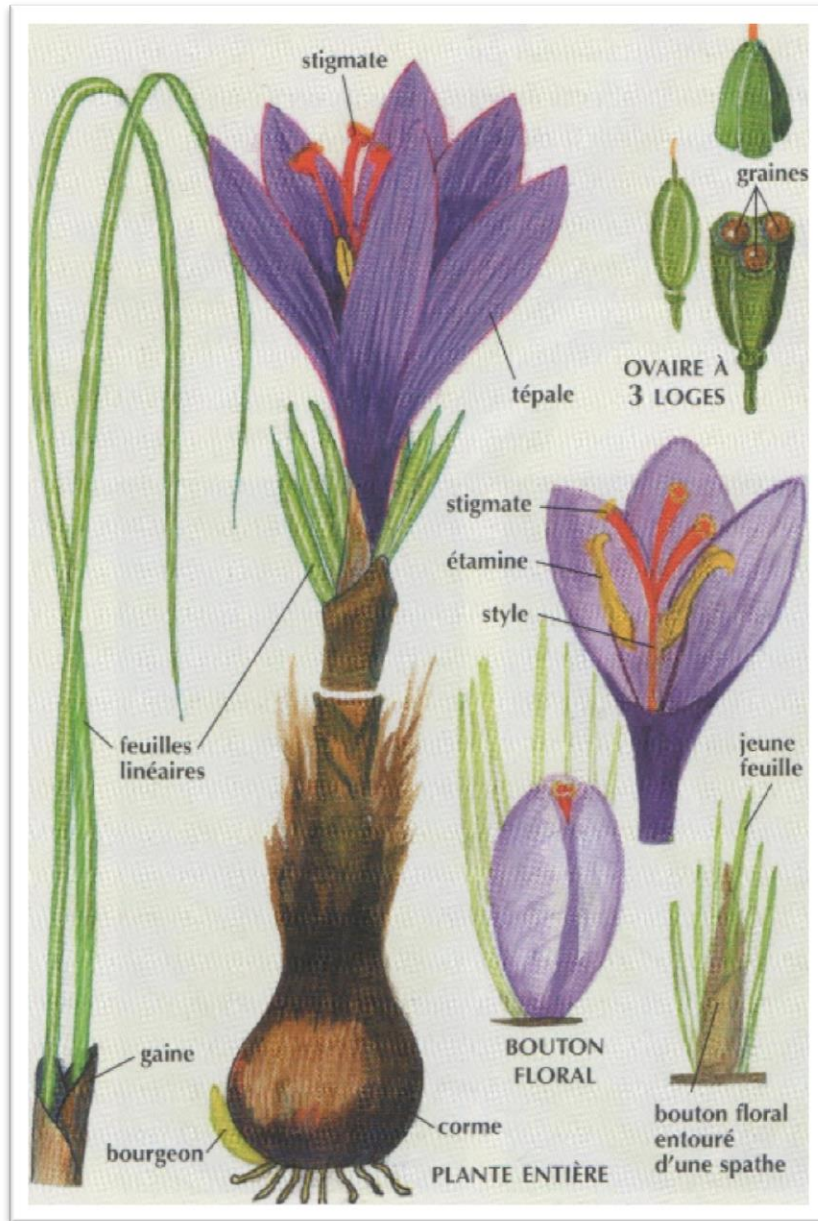


Figure 2 : aspect général de *Crocus sativus* L. (14)

*Crocus sativus* est une plante inconnue à l'état sauvage qui a eu besoin de la main de l'homme pour subsister. Triploïde et stérile, il se reproduit par multiplication végétative grâce à son corme, organe de réserve ressemblant à un bulbe. Son corme en fait une plante pérenne, vivace puisqu'il lui permet d'emmagasiner des réserves tout au long de l'hiver.

Contrairement aux autres espèces de crocus printaniers tel que *C. vernus*, *C. sativus* possède comme caractéristique une végétation inversée ; en effet, la floraison a lieu en octobre-novembre alors que la période de dormance se fait durant les mois estivaux.

Tableau I : descriptif général de la plante (14)

Famille	Taille	Racine	Tige	Feuilles	Fleur	Fruit	Épice
	Spécificité	Rhizome			Inflorescence	semence	Flaveur-odeur-saveur
Iridacées	16 à 30 cm  Annuelle Corne	Pas de particularités	Acaule	Radicales dressées réunies dans une gaine membraneuse à la base  Limbe étroit et linéaire cilié sur le bord	Presque régulière pourpre-violacée  Solitaire	Capsule membraneuse  Nombreuses graines sub-globuleuses  Albumen corné	Stigmates de la fleur  Flaveur spécifique, âcre, irritante, légèrement poivrée  Saveur amère

## b. Appareil végétatif

- La partie souterraine

La plante herbacée est pourvue d'une sorte de bulbe nommé *cormus* qui correspond à un rhizome court et vertical ayant environ 4 cm d'épaisseur et 3 cm de diamètre. La partie blanchâtre et charnue à l'intérieur est riche en amidon, la partie extérieure, quant à elle, est composée de plusieurs tuniques brunes, à fibres réticulées ayant un rôle de protection et aussi de genèse des futures feuilles et fleurs.

Comme la reproduction se fait de manière végétative, chaque corne après floraison donnera naissance sur sa partie supérieure à plusieurs petits *cormus*, tout en dégénéralant, ce qui explique l'élévation en terre de 2 cm environ chaque année. Un corne ne fleurit donc qu'une seule fois et la floraison s'amplifie d'années en années. Lors de sa première année, un bulbe peut donner une à trois fleurs (2) (14).

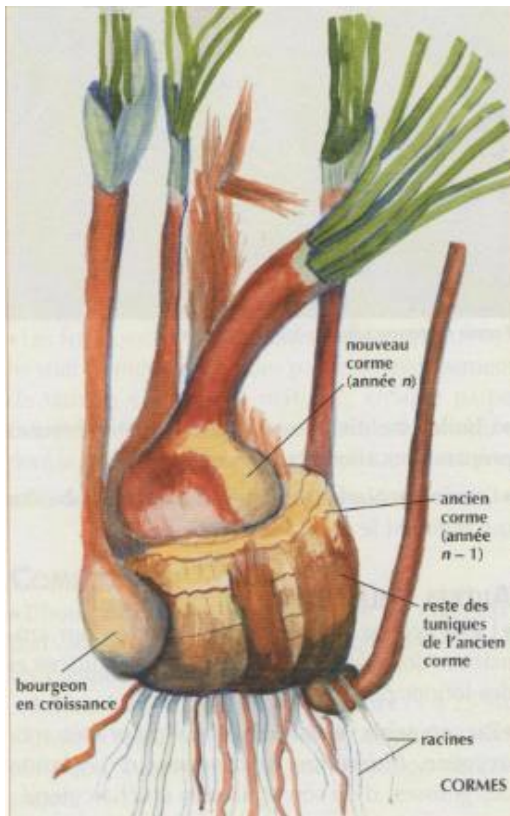


Figure 3: organisation du corme (14) et Figure 4 : formation de nouveaux *cormus* [Lucey, Meurthe-et-Moselle, *Baba de safran*, 2011]

- Les feuilles

À l'automne, six à dix feuilles émergent verticalement de chaque *cormus*, elles apparaissent au moment de la survenue des fleurs ou après la floraison et persistent tout l'hiver pour finalement disparaître vers la fin du mois d'avril en s'étalant puis en se desséchant.

Ces feuilles vertes pâles, dressées et étroites (maximum 3 mm de large) prennent naissance dans une gaine membraneuse au départ du corme (2).



Figure 5 : "herbée" de safran [Lucey, Meurthe-et-Moselle, *Baba de safran*, octobre 2010]

Le limbe à nervation parallèle est séparé en deux sur sa face supérieure par une bande blanchâtre composé de tissus lacuneux. Au niveau de la face inférieure, le limbe est creusé puis replié pour donner deux gouttières ciliées sur les bords. Ce dispositif anatomique permet à la feuille de s'enrouler sur son grand axe et d'enfermer dans un tube les stomates, ce qui limite l'évaporation en cas de besoins (14) (15).

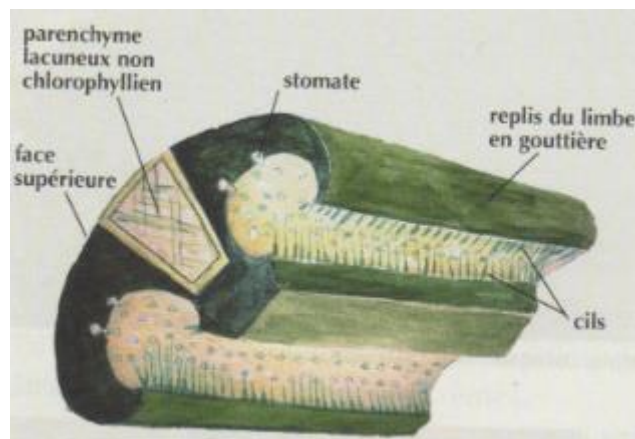


Figure 6 : coupe transversale d'une feuille de crocus (vue de la face inférieure) (14)



### c. Appareil reproducteur

- La fleur

Les fleurs de *Crocus sativus* commencent à voir le jour dès le début de l'automne, vers la fin du mois de septembre. D'une gaine blanche, translucide nommée spathe sortira un bouton floral d'une couleur pourpre.



Figure 7 : bouton floral dans sa spathe translucide [Plombières, novembre 2013]

Sortant de terre par temps frais et humide, la fleur apparaît grande, solitaire, presque régulière et hermaphrodite pour ensuite faner en vingt-quatre à quarante-huit heures.



Figure 8 : fleur de crocus [Plombières, novembre 2013]

Appartenant à la famille des Iridacées, on retrouve bien la symétrie trimère caractérisant ces végétaux. À l'aide du diagramme floral présenté ci-dessous, on peut noter la formule florale comme : (3+3) tépales + 3 étamines + 3 carpelles.

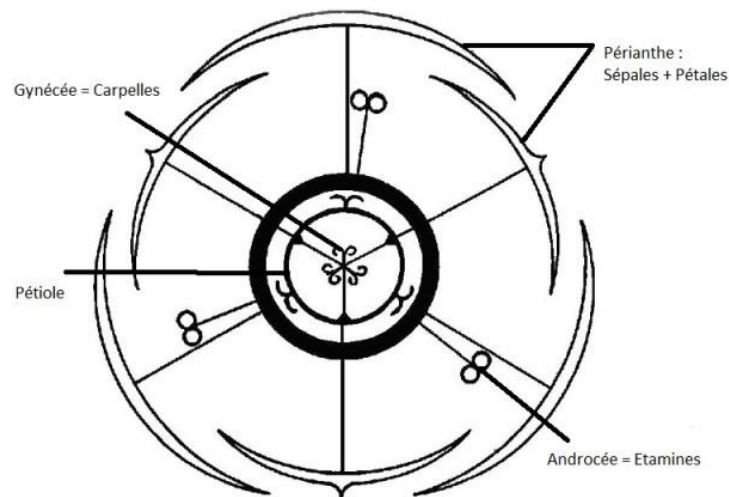


Figure 9 : diagramme floral d'une Iridacée

En effet, cette fleur actinomorphe est constituée de six tépales avec trois sépales sur le verticille extérieur et trois pétales sur le verticille intérieur, de trois étamines et de trois carpelles.

- Le périante

Longuement tubuleux, environ 15 cm de long, le périante est constitué de six divisions ovales similaires appelées tépales. Ces tépales comprennent en fait trois sépales pétaloïdes et trois pétales, formant un ensemble pourpre-violacé, soudé en un tube allongé et étroit à la base (14) (15).

- L'androcée

Les trois étamines s'attachent au niveau de la gorge pubescente des sépales. Elles présentent un filet grêle, court et blanchâtre se terminant par une anthère linéaire et jaune, deux fois plus longue que celui-ci. Chaque anthère mesure 20 à 22 mm de long sur 3 mm de large, montrant deux loges bien distinctes qui seront chargées de pollens (16).



Figure 10 : étamines (17)

- Le gynécée

Le gynécée, qui est l'organe femelle de la plante se situe au fond du tube du périanthe. Il est composé de trois carpelles soudés formant « l'ovaire ». Celui-ci sera qualifié d'ovaire infère puisqu'il est positionné en-dessous du plan d'insertion des autres pièces florales.

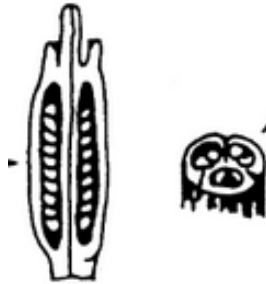
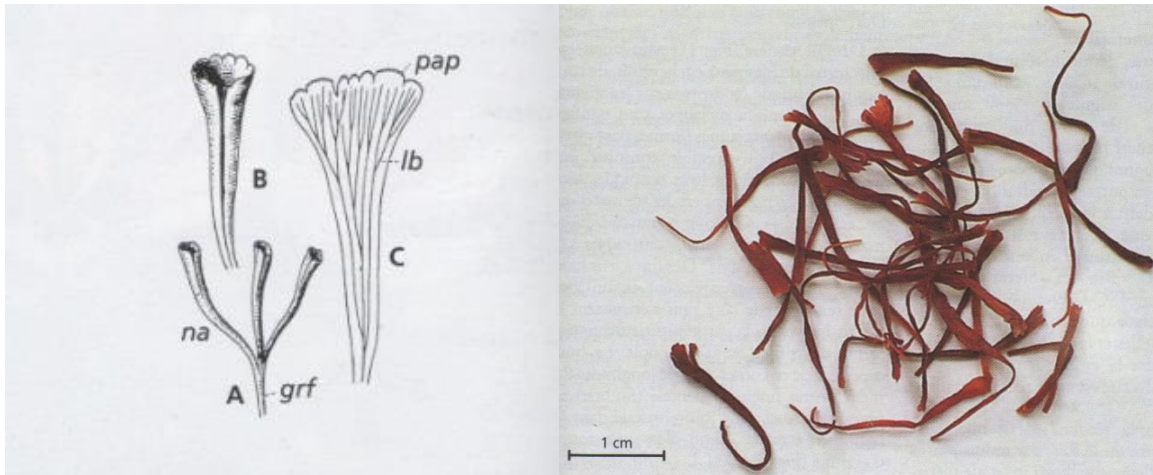


Figure 11 : ovaire ; coupe longitudinale (1 cm de long) et transversale (17)

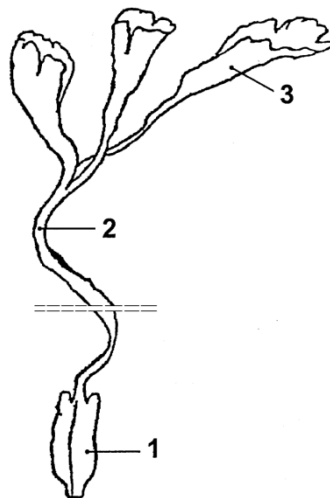
L'ovaire est surmonté d'un style jaune et filiforme qui se divise en trois stigmates rouge vif, fortement odorants, mesurant 2,5 à 3,5 cm et prenant une forme de cornet suite à l'enroulement sur eux-mêmes. Chaque stigmate se termine par une extrémité renflée et denticulée sur les bords. Une fois séchés, ces stigmates ne mesureront plus que 2 cm et donneront ce parfum et cette saveur si subtile à cette épice bien connue nommée « safran » (2) (18).





**Légende :** A style (grf) prolongé de ses trois stigmates (na), B stigmate enroulé en corne, C extrémité du stigmate élargie en éventail, faisceaux vasculaires (ib), papilles (pap)

Figure 12 : gynécée de *Crocus sativus* à gauche et stigmates de safran à droite (15)



**Légende :** 1 ovaire 2 style 3 stigmates

Figure 13 : gynécée de *Crocus sativus* (17)

- Le fruit

Le fruit se développe très rarement puisque du fait de la triploïdie de *Crocus sativus*, la fécondation ne se fait quasiment jamais (1).

Il se présente sous forme d'une capsule membraneuse, allongée, trigone et loculicide qui contient trois loges. Chaque loge renferme plusieurs petites graines pourvues d'un embryon minuscule et d'un albumen corné abondant (14).

# III. Production de l'épice

## 1. Distribution géographique

Les principales régions de culture sont : l'Iran (province du Khorassan), la Grèce (Macédoine), le Maroc (ville de Talouine) l'Espagne (Albacete, Alicante, La Mancha, Murcia), l'Inde (dans les massifs montagneux du Cachemire). Ces pays sont les premiers exportateurs mondiaux de safran.

A plus petite échelle, on retrouve la France (Gâtinais, Quercy), le canton du Valais en Suisse, l'Italie, la région de Safranbolu en Turquie, l'Azerbaïdjan, la province de Baloutchistan au Pakistan, la Chine, le Japon et la Pennsylvanie aux Etats-Unis (15).

## 2. Production mondiale

La plus grande part de la production mondiale provient d'une large ceinture qui s'étend de la mer Méditerranée au Cachemire occidental. Environ 300 tonnes de safran sont produites par an, incluant les poudres et les stigmates, dont 200 tonnes pour les stigmates seuls. L'Iran domine ce marché à plus de 90 %.

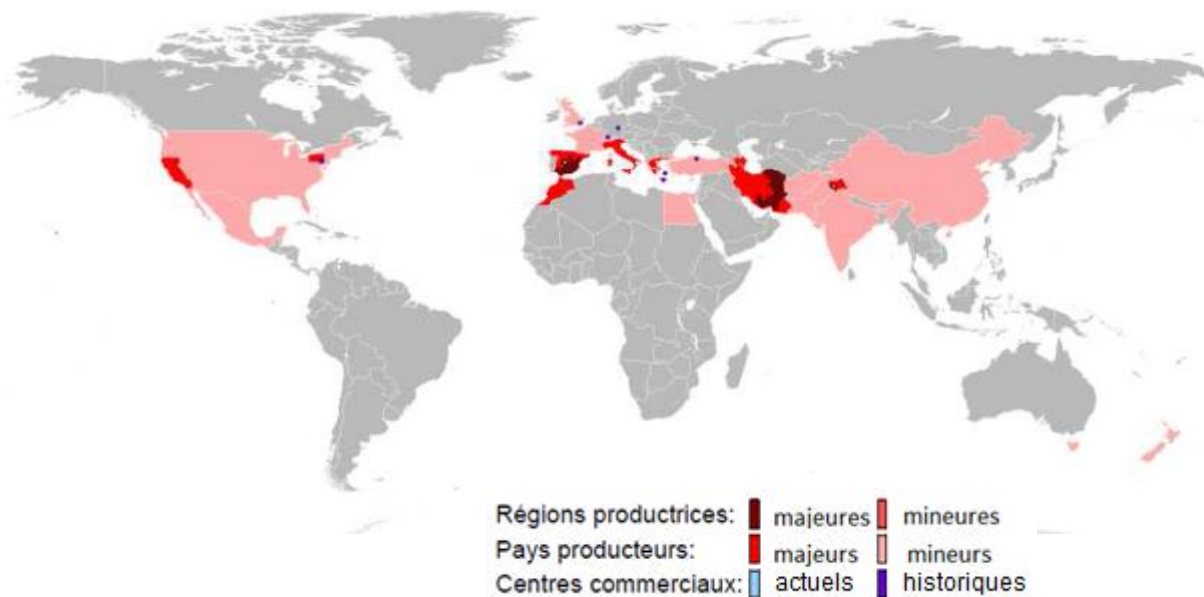


Figure 14 : principales nations productrices de safran (19)

La récolte française est difficile à estimer, étant donné l'existence de producteurs indépendants, mais celle-ci est en constante augmentation avec environ 37 hectares cultivés en 2013 contre un hectare recensé en 2000. La production française annuelle s'établirait aux alentours de 20 à 25 kg malgré un fort potentiel de 200 à 250 kg (19).

### 3. Différentes espèces de crocus








Le genre *Crocus* comprend environ quatre-vingt-dix espèces dont un tiers fleurit en automne. Ces plantes sont pour la plupart originaires des montagnes de la méditerranée (20).

Nous pouvons citer *Crocus vernus*, aussi connu sous le nom de safran printanier, que l'on peut retrouver sous nos latitudes. En effet, il fleurit dans nos jardins dès le printemps voire même en février lorsque l'hiver a été doux. Au sein de cette même espèce, nous pouvons apercevoir des crocus à sépales de couleurs blanches tel *Crocus vernus subsp. albiflorus* et d'autres à sépales violets tel *Crocus vernus subsp. vernus*.

Existent également des *Crocus* aux sépales jaunes : *Crocus flavus*, *C. angustifolius*, *C. korolkowii*, originaires des Balkans et d'Asie.

Dans la série des crocus à floraison automnale, possédant des anthères jaunes et un style à trois branches, on retrouve des variétés botaniques anciennes de crocus à safran. Afin de ne pas donner une liste trop exhaustive, nous en citons dans le tableau II ci-dessous (7).

Tableau II : différentes espèces de crocus automnal

<p><i>C. carwrightianus</i></p>	<p>Probablement le précurseur sauvage du <i>C.sativus</i> espèce diploïde ; la fleur et le gynécée étant deux fois plus petits. Bulbe très florifère</p>	
<p><i>C.carwrightianus albus</i></p>	<p>Fleurs blanches ; difficile à récolter (stigmates ne sortent pas du périanthe)</p>	
<p><i>C.hadriaticus</i></p>	<p>Proche du <i>C.sativus</i>. Fleurs blanches veinées de pourpres et des feuilles plus petites. Stigmates rouges consommables</p>	
<p><i>C.niveus</i></p>	<p>Gros bulbe, fleurs d'un blanc pur, stigmates jaunes feuilles plus larges marquées d'une ligne blanche</p>	
<p><i>C.oreocreticus</i></p>	<p>Très semblable au <i>C.carwrightianus</i></p>	
<p><i>C.thomasii</i></p>	<p>Fleur violette au cœur blanchâtre ; gynécée très court ; fleurs pouvant polliniser <i>C.sativus</i> et donnant des graines.</p>	
<p><i>C.pallasii pallasii</i></p>	<p>Fleurs en bouquet, très ouvertes ; gynécée très court</p>	

## 4. Culture du safran

*Crocus sativus* s'octroie une culture à contre saison puisque la végétation a lieu en hiver et l'entrée en dormance commence dès le début de l'été.

Comme nous l'avons vu précédemment, le crocus est une plante stérile n'existant pas à l'état sauvage. La pérennisation de cette plante se fait grâce à la multiplication végétative à partir du corme souterrain. Par conséquent, tous les safrans du monde partagent le même patrimoine génétique et seraient issus d'un bulbe unique. Ainsi, la culture du safran est totalement dépendante de l'homme et cela depuis des siècles.

### a. Climat et exposition au soleil

Le crocus se plaît en tout endroit du globe. En effet, on peut le rencontrer sous différents climats (méditerranéen, continental) et sous différentes altitudes (du niveau de la mer en Grande-Bretagne et jusqu'à 2 500 mètres sur le plateau du Cachemire) [cf annexe 1].

Pour donner une floraison optimale, le crocus a besoin de contraste de température ; il aime les étés secs et chauds et les automnes doux et frais. L'hiver doit être vivifiant sans être trop rigoureux ; si la température est inférieure à -15 °C, les bulbes peuvent geler et mourir.

Les besoins en pluie se situent à la fin de l'été ou au début de l'automne pour déclencher la floraison, et lors du mois de mars pour le grossissement des bulbes qui donneront les fleurs de l'automne suivant (1).

Tout au long de sa croissance, le crocus doit tout de même bénéficier d'une irrigation régulière.

Idéalement, le crocus doit être exposé en plein soleil ; au sud ou au sud-est afin de se trouver directement face à la lumière du soleil tout en étant éloigné des arbres.

De plus, au moment de la saison hivernale, l'ensoleillement contribue au développement des *cormus* fils grâce à la photosynthèse réalisée par les feuilles.

### b. Sol

Les conditions édaphiques sont primordiales puisque c'est dans le sol que la racine puise ses éléments nutritifs.

La texture du sol doit être légère, perméable, aérée, pauvre en matières minérales mais riche en matières organiques, de pH neutre, aux alentours de 6,5 - 7. Quant à l'humidité et à la température, le sol devra être frais, humide et drainé (14).

L'idéal est de planter le crocus sur un terrain non cultivé depuis des années, à prédominance calcaire ou argilo-calcaire.

### **c. Plantation**

Pour décrire la plantation, nous nous sommes basés sur une exploitation concrète de safran, celle de Richard Thiery, basée à Plombières-les-Bains dans les Vosges.

L'époque de plantation se fait en été, idéalement entre le 15 juin et le 15 août, après avoir bien préparé le sol (bêchage puis épierrage, désherbage, ameublissement...).

Une sélection des bulbes est faite. Ils doivent avoir un calibre (circonférence du bulbe mesurée en centimètre) compris entre 7 et 10 pour pouvoir fleurir. Avant d'être plantés à une profondeur de 20 cm, ils sont débarrassés de leurs tuniques et exposés quelques jours au soleil. Une fois déposés à même le sol, les bulbes sont écartés entre eux de 5 à 10 cm et les rangées ou sillons sont distants de 20 à 25 cm.

Une profondeur de plantation à plus de 20 cm est conseillée afin de protéger les bulbes de la chaleur estivale comme de la froideur hivernale. De plus, comme nous l'avons mentionné dans la partie II.2, chaque année le bulbe remonte de terre d'environ 2 cm puisqu'il se multiplie supérieurement pour donner de nouveaux bulbes.



Figure 15 : plantation en sillon [Plombières, août 2012]

#### **d. Floraison**

*Crocus sativus*, ayant une végétation inversée, fleurit en automne. En France, la floraison s'étale sur quatre à six semaines entre fin septembre et fin novembre selon les années et les régions. Cependant, c'est sur une période de trois semaines que plus de la moitié des fleurs apparaissent et il n'est pas rare d'observer deux grands pics de floraison.

La floraison s'amplifie d'année en année grâce à la multiplication des bulbes. En effet, lors d'une première mise en terre, il est possible de n'avoir aucune fleur (le bulbe accumule des réserves) ou d'en voir sortir une à trois par bulbes ; les années suivantes, on apercevra entre trois et dix fleurs selon le calibre et la pluviométrie (7).

La durée de vie de cette fleur pourpre-violacée est très éphémère, elle s'épanouit en vingt-quatre à quarante-huit heures avant de faner.



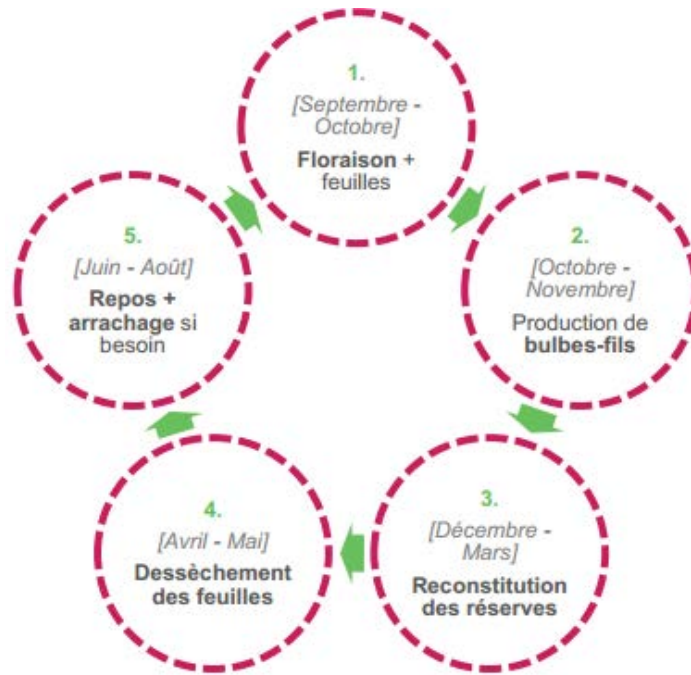


Figure 16 : cycle de développement annuel de *Crocus sativus* (21)

#### e. Ennemis et maladies

- Animaux (1) (7)

Le plus gros ennemi du safran est le sanglier qui raffole des bulbes. Pour l'empêcher de s'approcher de la safranière, des cheveux humains peuvent être déposés.

Les rongeurs tels que les rats, les mulots, les campagnols sont également friands des bulbes. Pour se protéger des taupes, l'euphorbe épurge est un bon répulsif. Le plus efficace reste la détonation avec lancement de pétards explosifs dans les galeries empruntées par ces rongeurs et, de façon plus douce, la présence de prédateurs naturels tels que les chouettes effraies ou hulottes, renards et reptiles.

Les lapins, les lièvres et les chevreuils aiment les feuilles de crocus. Le grillage demeure dissuasif pour ces animaux. Les limaces apprécient également les feuilles ainsi que les fleurs.

La protection des jeunes pousses, bulbes et fleurs via des produits spécifiques est également envisageable lors de fortes invasions de vers tels que le ver gris (larve de noctuelle), le ver fil de fer (larve de taupin), le ver blanc (larve de hanneton).



- Les maladies cryptogamiques (10) (11)

Les safranières peuvent être infectées par des champignons qui provoquent de graves maladies. Nous retrouvons comme champignon :

- *Rhizoctonia violacea* engendre la « mort du safran », maladie qui provoque le développement de petites racines de plantes parasites amenant à un pourrissement des bulbes. Il est présent surtout au printemps et à l'automne et est très contagieux.
- *Sclerotium crocophilum*, nommé tacon, donne une ulcération brune des bulbes et ainsi une pourriture sèche.
- *Fusarium oxysporum* s'attaquant également aux bulbes.

Il est très difficile de lutter contre ces maladies puisque la propagation des spores se fait par le vent, la terre, la pluie, les outils. Toutefois, l'endroit où sont stockés les bulbes, les abritant de l'humidité est primordial pour éviter ces infections. La lutte contre ces maladies peut se faire avec ces quelques petits conseils :

- planter uniquement des bulbes sains en parfait état ;
- laver, trier et sécher les bulbes lors des arrachages, éliminer ceux avec traces suspectes ou blessures ;
- faire attention au stockage des bulbes (local sec et aéré, à l'abri de la lumière)
- planter sur un sol drainant et aéré ;
- bien espacer les bulbes afin d'empêcher la contamination en ligne ;
- ne pas avoir planté précédemment des pommes de terre, betteraves, blé, oignons, carottes ; des cultures qui peuvent être également touchées par la fusariose ou le rhizoctone ;
- respecter une rotation de culture de cinq à dix ans.

Si malgré ces mesures de prévention, les bulbes sont infectés, les traiter avec des fongicides à base de thirame, captane, folpel ou quintozone reste une solution, malgré l'apparition de résistance à ces produits.

## **f. Soins, entretiens et renouvellement de la safranière**

Pour garantir une culture et une récolte optimale du safran, la safranière ne devrait pas dépasser trois ans. Cependant selon les livres et les auteurs, les points de vue divergent.

- Entretiens et soins (1) (7)

Il est important de désherber manuellement et très fréquemment à l'aide d'une sarclette, d'une ratissoire, d'une binette ou encore d'un couteau à désherber. Afin d'éviter les risques de nocivité, les traitements chimiques sont à proscrire, la plante se trouvant dans un état de végétation de fin septembre à juin.

Vers le mois de mai, l'herbée de safran (les longues feuilles vertes très minces) qui sèche vers la fin du mois d'avril, est arrachée.

Les gros travaux d'entretien ont lieu durant la période estivale (juin-juillet) ; la totalité de la safranière est désherbée et binée afin d'ameublir les couches superficielles.

- Renouvellement de la safranière (7) (10) (11)

Comme nous l'avons indiqué dans une partie précédente, les bulbes de safran se multiplient d'année en année. Il est donc primordial de procéder à un tri et à un arrachage des cormes tous les trois à quatre ans afin d'éviter les maladies cryptogamiques qui apparaissent souvent vers la troisième année de culture, et également pour lutter contre les prédateurs. Cependant, pour procéder à l'arrachage des vieilles safranières, et ainsi aboutir à de nouvelles plantations, on juge d'abord de l'état du sol, de la densité des plants (multiplication) et de la remontée des bulbes après une période de gel.

C'est ainsi que lors de la quatrième année de culture, les bulbes sont relevés et arrachés vers les mois de mai-juin, quand l'herbée de safran se dessèche. La safranière est ensuite changée de place et les bulbes sont replantés au mois d'Août. On attend ensuite douze à quinze ans avant de replanter du safran au même endroit pour des raisons sanitaires et à cause du sol qui se trouve appauvri en potasse et en phosphore, éléments nécessaires à la croissance des bulbes.

Sur les parcelles dans lesquelles les bulbes sont en dormance tout l'été, on évite de laisser la terre nue. Une culture de surface avec par exemple des fleurs sauvages (coquelicots, bleuets, avoine) et des plantes médicinales (bourrache, hysope, aneth, souci) peut être démarrée (1).

## 5. Récolte du safran

C'est de loin le meilleur moment de la culture, celui que tous les safraniers attendent avec impatience même s'il est synonyme de récolte longue pouvant s'avérer pénible selon le climat et la pluviométrie.

C'est vers la fin de l'été que démarre la floraison des crocus et, dans la foulée, sa récolte. Le refroidissement des nuits lève la dormance des *cormus*. Ainsi, toute l'énergie accumulée dans les réserves amylacées du bulbe se libère pour donner naissance à la fleur. « *A la troisième pluie d'automne après le 15 aout vient le safran* » dit-on en Gâtinais (1).

Pour démarrer cette partie, nous allons d'abord rappeler quelques chiffres importants ; il faut environ 130 à 200 fleurs pour arriver à 5 g de stigmates frais qui, une fois séchés, donneront 1 g de safran. En France, on estime que la récolte de 1 000 fleurs de crocus se fait en environ une heure et que l'étape de l'émondage peut durer deux à trois heures (18).

Mais, comme précédemment lors de la partie plantation, nous allons nous baser sur l'exemple concret de la safranière de Richard Thiery dans les Vosges pour décrire la récolte du safran en la comparant à celle des siècles précédents et à celle d'autres safraniers actuels.

### a. Cueillette

Traditionnellement, toute la famille participe à la cueillette du safran, qui a lieu, selon les années, les lieux et la météo, vers début octobre. Elle s'étale sur trois semaines et se fait quotidiennement dès le petit matin, à la rosée, puisqu'une fois les fleurs épanouies, elles sont rapidement sensibles à l'action de la lumière et de l'air, ce qui peut donner une décoloration des stigmates et une diminution de leur parfum. Les fleurs sont cueillies à leur base, à deux mains et seront ensuite déposées dans un panier d'osier ayant une forme originale (les bords du panier sont relevés de façon à protéger les fleurs du vent). Lorsque celui-ci est rempli, il est vidé dans une hotte, une manne (vaste panier rectangulaire) ou sur un drap étendu sur le sol au bord de la safranière (3) (11).



Figure 17 : culture dans le Gâtinais (11)

A Plombières, Richard effectue une récolte quotidienne manuelle qui a lieu le matin vers 8-9 heures ; il est toutefois possible qu'il procède à une deuxième récolte vers 15 heures. Sur les six semaines de floraison (en général de fin septembre à mi-novembre), on peut apercevoir deux grands pics de floraison. En moyenne il récolte 1 500 fleurs par jour ; cela peut monter à 4 000 fleurs voire 6 000 fleurs, avec un rendement de ramassage d'environ 1 000 fleurs à l'heure [cf annexe 1].

### **b. Emondage**

L'émondage des fleurs, ou, en langage plus familier : l'épluchage, est l'action de séparer les trois stigmates des autres organes de la fleur de crocus. L'objectif est de couper le style ni trop haut ni trop bas afin de garantir une qualité optimale.



Figures 18 : émondage de *Crocus sativus* [Plombières, novembre 2013]

Au siècle dernier, les hommes s'attelaient à la cueillette le matin et les femmes émondaient. L'émondage doit commencer le plus tôt possible, au maximum dans les vingt-quatre heures qui suivent la cueillette. A cette époque, l'émondage des fleurs était synonyme de convivialité et de gaieté comme le cite Ursat en 1913 :

*Lorsqu'il fait beau, les tables sont disposées au milieu de la cour ; souvent les voisins viennent aider au travail de l'épluchage. L'aspect de ces tables rustiques, garnies d'une multitude de fleurs violettes, entourées de travailleurs jeunes et vieux des deux sexes, est des plus pittoresques. Certains éplucheurs ont une habileté remarquable. Le travail se continue le soir à la veillée, souvent fort tard, jusqu'à une heure ou deux et même quatre heures du matin. Les fleurs demandent à être épluchées le plus tôt possible, dans les vingt-quatre heures après la cueillette. On tâche de ne pas laisser le « levain » c'est-à-dire des fleurs non épluchées, pour le lendemain, et de ne pas se laisser « englaser », selon l'expression employée dans la région. Les veillées se passent toujours gaiement ; le maître de la maison verse de temps à autre une rasade de vin blanc du pays, et distribue un gâteau appelé « fouée » ; les joyeux propos, les récits légendaires de la contrée s'échangent autour des tables, et lorsque la veillée se prolonge, chaque assistant entonne une chanson afin de ne pas céder au sommeil. Un petit réveillon, arrosé de vin blanc nouveau offert par le safranier à tous les assistants, termine invariablement la veillée à la satisfaction générale (11).*

Richard émonde environ 500 fleurs à l'heure, ce qui donnera environ 12,5 g de stigmates soit, après séchage, 2,5 g de safran.



Figure 19 : stigmates obtenus après émondage [Plombières, novembre 2013]



Figure 20 : restes floraux [Plombières, novembre 2013]

### c. Séchage

Le séchage demeure la partie la plus délicate et la plus critique. En effet, c'est cette étape qui conditionne la consommation du safran et sa conservation ultérieure. Elle détermine les qualités organoleptiques du safran telles que la couleur, la saveur, l'arôme mais également son pouvoir aromatique ainsi que ses propriétés médicinales.

La manière de sécher les stigmates s'avère différente selon les pays et les régions : poêle à bois, séchoir à pollen, air libre (Maroc), abrité ou non du soleil, four électrique, dessiccateur, etc. D'où les différentes variations de qualité que l'on peut observer d'un safran à l'autre.

Traditionnellement dans le Gâtinais, il y a environ un siècle, les safraniers suspendaient un tamis de crin à environ 45 cm au-dessus d'un brasier de charbon de bois ou d'un réchaud, chauffant à une température avoisinant les 60 °C. Les stigmates sont déposés dans le tamis, et au bout de trente minutes ils sont retournés. L'opération continue encore une quinzaine de minutes.

La dessiccation prend fin lorsque au toucher on jugera le safran comme léger, cassant avec des filaments parfaitement raides. Les stigmates ne mesurent plus que 2 cm et au poids, le safran sec doit perdre les 4/5<sup>e</sup> du poids frais de départ (11). Le taux d'humidité restant doit être au maximum de 12 % selon la norme internationale ISO 3632-1 de 2011.





Figure 21 : séchage au-dessus d'un brasero (11)

Quant à notre safranier Richard Thiery, il s'emploie à un séchage « à l'ancienne », c'est-à-dire à température ambiante et dans l'obscurité. Pendant trois à cinq jours, les stigmates émondés sont placés sur du papier sulfurisé posé sur des clayettes. Ainsi, le séchage est lent et doux et ne subit aucune agression [cf annexe 1].



Figure 22 : séchage amateur chez Richard [Plombières, novembre 2013]

La dessiccation est donc une étape déterminante puisque, pendant le séchage, s'opère une véritable réaction chimique qui réorganise les molécules spécifiques de la plante avec libération de molécules d'eau (1).

#### d. Conservation et conditionnement

Le safran étant très hygroscopique, il doit être conservé après séchage dans un endroit sec pour éviter l'humidité qui lui fait perdre son arôme et le noircit (11).

L'idéal est de mettre les stigmates dans un pot en verre fermé par un bouchon de liège afin d'empêcher l'oxygène de passer et ainsi d'éviter une oxydation.



Figure 23 : production safran des payoux, [Plombières, novembre 2013]

L'épice peut se consommer un mois après le séchage, sachant que la maturité optimale, aromatique s'acquiert en dix à douze mois. Le safran gardera ses qualités gustatives durant deux à trois ans pour laisser ensuite place à l'amertume [cf annexe 1].



## 6. Description de la drogue végétale

Comme nous l'avons vu précédemment lors de l'étude botanique, le safran est constitué par les stigmates séchés de la fleur de *Crocus sativus*. L'épice ou encore la drogue se présente sous forme entière (filaments) ou sous forme pulvérisée.

La drogue entière se présente sous forme de filaments enchevêtrés, de couleur rouge brique mélangés à une infime extrémité du style, la partie jaune précédant la division des trois stigmates. Cet ensemble, constitue une masse souple, élastique, hygroscopique qui s'avère difficile à pulvériser. Entiers, les stigmates mesurent entre 2 et 4 cm de long pour 3,5 à 5 cm de large au maximum et sont réunis à la base par le style. Ils sont alors très fins mais se renflent progressivement en un long cône fendu sur le côté pour s'élargir et s'épaissir vers la partie supérieure en une forme de cornet. Le bord supérieur de celui-ci est strié au niveau longitudinal et finement dentelé au niveau terminal ; s'il est réhydraté dans de l'eau, il s'étale et prend alors une forme d'éventail (15) (22).

Lors d'une observation au microscope d'une coupe transversale de stigmate de safran (figure 24), nous pouvons observer différentes parties :

- un parenchyme, formé de cellules polygonales ou arrondies avec des parois peu épaisses ;
- des faisceaux vasculaires (conducteurs), à sections arrondies ;
- un épiderme composé de cellules tubulaires légèrement allongées et perpendiculaires à la surface du stigmate, recouvertes d'une mince cuticule (22).

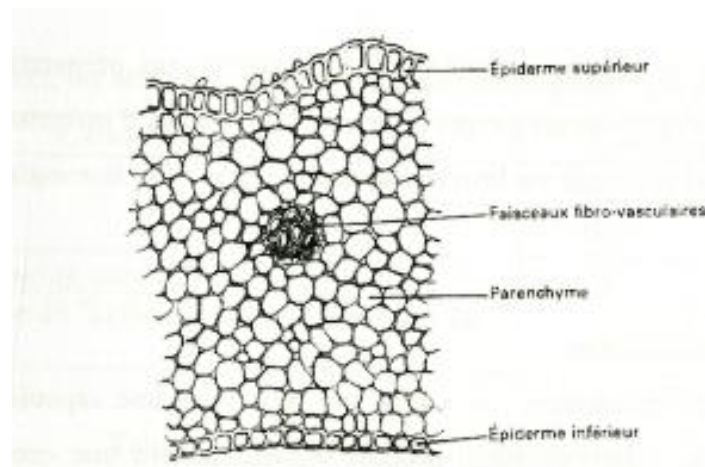


Figure 24 : section transversale d'un stigmate (23)

La drogue pulvérisée est de couleur rouge-orangé foncé et lorsqu'elle est plongée dans l'eau, elle la colore en jaune. Au microscope, nous pouvons remarquer la présence :

- de cellules parenchymateuses à parois minces, allongées, sinueuses, remplies d'un pigment rouge orangé et accompagnées de fin faisceaux vasculaires ;
- de cellules épidermiques qui se terminent par des protubérances nommées papilles, qui sont allongées, prenant la forme d'un poil, pouvant atteindre 150  $\mu\text{m}$  de longueur ;
- des grains de pollen de grande taille (diamètre pouvant atteindre jusqu'à 100  $\mu\text{m}$ ), arrondis à membrane épaisse, lisse et avec une exine finement criblée, dépourvue de protubérances ;
- quelques rares papilles digitées provenant des stigmates sont visibles dans certaines poudres (15) (24).

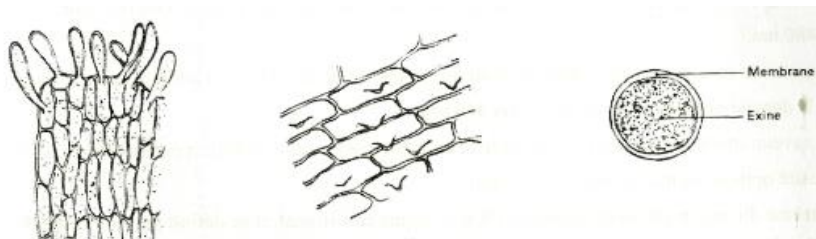


Figure 25 : observation microscopique d'une poudre de safran ; à gauche : l'extrémité supérieure du stigmate, au milieu : l'épiderme supérieur du stigmate et à droite : un grain de pollen (23)

Le safran broyé est majoritairement constitué de fragments de stigmates lesquels pouvant être accompagnés de grains de pollen et de fragments de style mais, il ne doit pas présenter de poils tecteurs, de fibres, de cellules scléreuses ainsi que des grains d'amidon (25) (26).

Les stigmates et la poudre de safran ont bénéficié d'une monographie à la pharmacopée française, de 1965 à 1991 :

- Pharmacopée française, VIII<sup>e</sup> édition, 1965
- Pharmacopée française, IX<sup>e</sup> édition, 1972
- Pharmacopée française, X<sup>e</sup> édition, 1983

Actuellement, c'est la XI<sup>e</sup> édition de la pharmacopée française qui est en vigueur depuis le 1<sup>er</sup> juillet 2012, rendant ainsi caduque les éditions précédentes. Or, le 24 août 1990, est paru un arrêté stipulant la suppression à la dixième édition de la pharmacopée française, à la date du 1<sup>er</sup> janvier 1991, des deux monographies suivantes : *Crocus sativus* pour préparation homéopathique, et poudre de safran (12).

Cependant, le safran figure dans la liste A des plantes médicinales utilisées traditionnellement, établie par l'agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) lors de

la dernière édition de la pharmacopée française de 2012. Dans cette liste de 454 plantes, une deuxième liste comprenant 148 plantes recense les plantes dites « libéralisées », c'est-à-dire les plantes autorisées à sortir du monopole pharmaceutique et qui peuvent ainsi être vendues sous différentes formes (en l'état, poudre, extraits secs aqueux), dans tout commerce mais, sans bénéficier d'indications thérapeutiques (plantes grisées dans la liste A) (27) (28). Le safran fait partie de cette liste.

Le retrait de certaines plantes du monopole fait suite à une parfaite maîtrise de leur innocuité, une composition chimique parfaitement établie, ou encore un usage désuet, une indication exclusivement alimentaire ou cosmétique, ou comme usage d'excipient (agglomérant, colorant) intervenant dans la fabrication de médicaments ou parce que ces plantes peuvent faire office de matière première pour la fabrication de complément alimentaire.

Le safran répond aussi à des obligations strictes de qualité puisque étant un produit commercial, celui-ci doit répondre à des normes internationales telles que les normes ISO 3632 1 et 2 réactualisées tous les trois ans. Nous aurons l'occasion d'aborder ces normes lors d'une partie ultérieure dans les chapitres contrôles et essais.

# IV. Étude phytochimique du safran

Rappelons que lorsque l'on emploie le mot « safran », on entend par là les stigmates séchés qui constituent la drogue végétale utilisée traditionnellement depuis plusieurs siècles.

D'autres parties de la plante, comme le bulbe ou les pétales, possèdent également des propriétés intéressantes d'un point de vue médical. Ces parties actives sont à l'étude à l'heure actuelle mais ne seront pas abordées dans notre exposé.

Les analyses chimiques faites sur les stigmates de *Crocus sativus* ont révélé la présence de plus de cent-cinquante éléments, avec une composition approximative de :

- 10 % d'eau,
- 12 % de protéines et d'acides aminés,
- 5 % de graisses,
- 5 % de minéraux (Mn, Mg, P, Cu, Ca, Zn, Fe,...),
- 5 % de fibres brutes,
- 63 % de sucres incluant l'amidon, les sucres réduits, les pentosanes, les gommés, les pectines et les dextrines,
- Des quantités infimes de vitamine B2 (riboflavine) et de vitamine B1 (thiamine).

Cependant, les proportions de ces constituants peuvent varier en raison des conditions de croissance et du pays d'origine (29).

## 1. Principaux composants du safran

Diverses études analytiques ont été conduites pour caractériser un grand nombre de composés biologiquement actifs trouvés dans le safran. Les quatre principaux composés biologiquement actifs sont :

- la crocine et la crocétine qui sont deux pigments caroténoïdes responsables de la couleur jaune-orangée de l'épice ;
- la picrocrocine, apportant au safran sa saveur et son goût amer ;
- le safranal, un composé volatil responsable de l'arôme et de l'odeur si spécifique au safran.

Ainsi, ces principaux constituants contribuent-ils non seulement au profil sensoriel du safran (couleur, goût, arôme) mais aussi aux propriétés intéressantes la santé qui seront discutées dans la partie suivante (29).

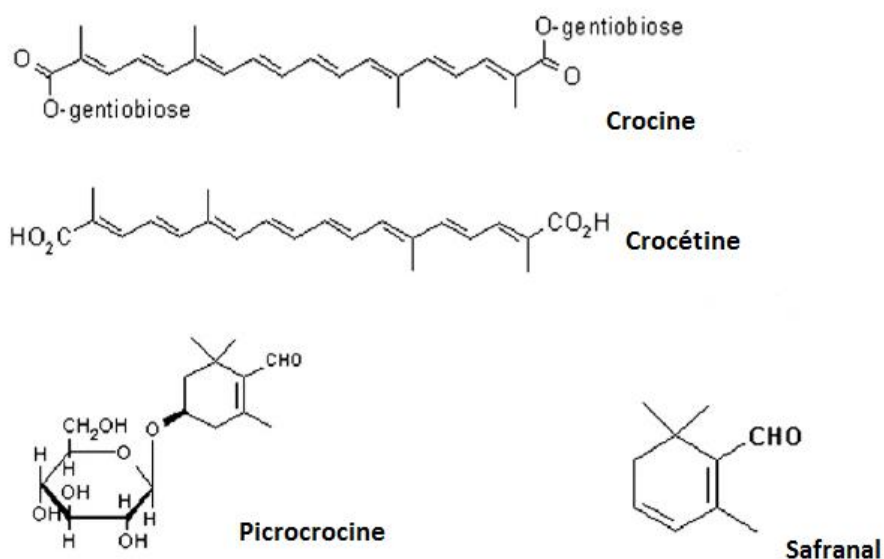


Figure 26 : structures moléculaires des quatre métabolites secondaires du safran à activité biologique

### a. Les caroténoïdes

Il est bon de rappeler que les caroténoïdes sont des pigments naturels jaunes et oranges issus des plantes. Leur synthèse se fait dans les organites subcellulaires des végétaux (plastides) via des réactions enzymatiques. Ce sont des composés polyisoprénoïdes et leur caractéristique structurale est de posséder des doubles liaisons conjuguées qui vont avoir une influence sur leurs propriétés physiques, chimiques et biophysiques.

Des caroténoïdes lipophiles mais également hydrophiles ont été identifiés dans le safran.

Les caroténoïdes lipophiles tels que l' $\alpha$ -carotène, le  $\beta$ -carotène, les lycopènes et la zéaxanthine ont été rapportés dans des quantités infimes. Ils auront tout de même leur importance étant donné leurs propriétés antioxydantes.

Les principaux caroténoïdes retrouvés dans le safran tels la crocétine et la crocine sont en fait issus du métabolisme de la zéaxanthine.

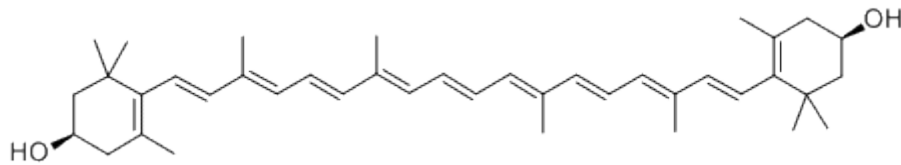


Figure 27 : structure chimique de la zéaxanthine

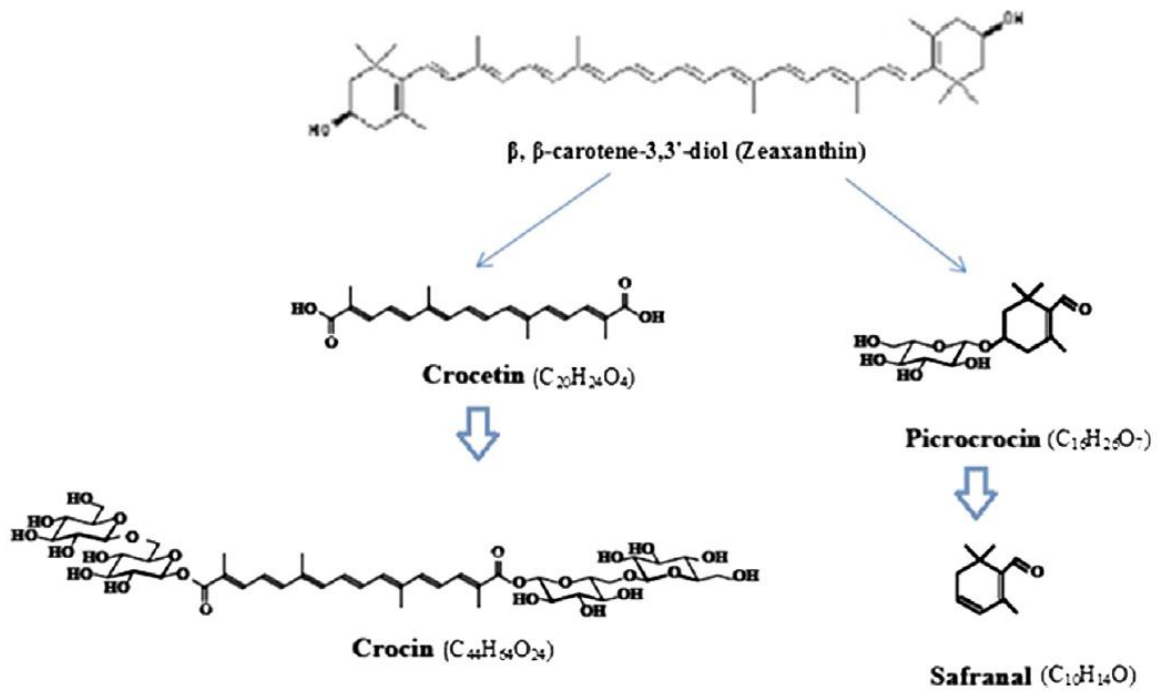


Figure 28 : biosynthèse du safranal et de la crocine à partir du clivage oxydatif de la zéaxanthine

- **la crocétine**

- formule brute : C<sub>20</sub>H<sub>24</sub>O
- Nom IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry): Acide (2E,4E,6E,8E,10E,12E,14E)-2,6,11,15-Tetraméthyl-2,4,6,8,10,12,14-hexadecahepténoïque

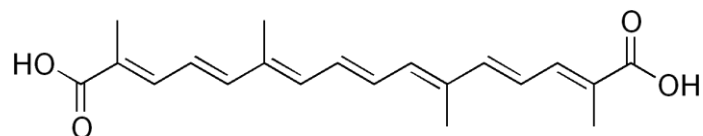


Figure 29 : structure chimique de la crocétine

- Les crocines font partie des rares caroténoïdes à être hydrosolubles ; elles dérivent de la crocétine (liposoluble) grâce à une réaction d'estérification avec des sucres.

Elles constituent approximativement 6 à 16 % du total des matières sèches du safran selon la variété, les conditions de culture et de croissance.

- **La crocine 1 ou  $\alpha$ -crocine**

- Formule brute :  $C_{44}H_{64}O$
- Nom IUPAC : 8,8'-diapocarotene-8,8'-dioic acid bis (6-O- $\beta$ -D-glucopyranosyl-D-glucopyranosyl ester)

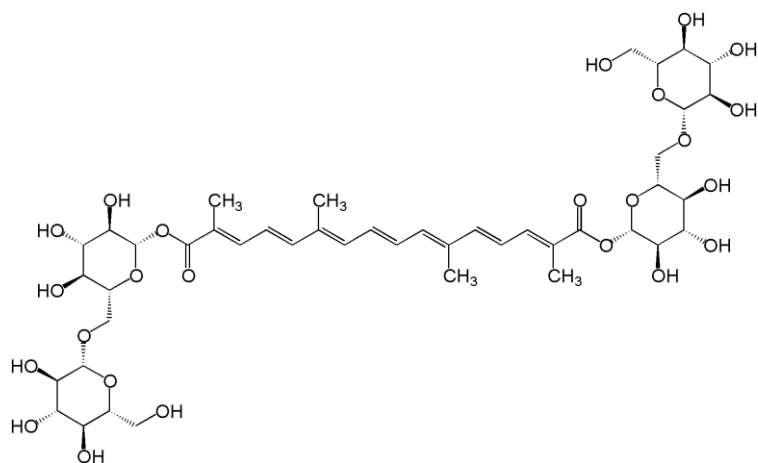


Figure 30 : structure chimique de la crocine 1

Il s'agit en fait d'un diester formé à partir la crocétine ; un acide dicarboxylique est lié à chaque extrémité par un diholoside, le gentiobiose (formé de 2 molécules de glucose).

C'est la plus abondante des crocines. Elle possède une haute solubilité attribuée aux fragments de sucre. En effet, elle se dissout rapidement dans l'eau pour former une solution colorée en orange ce qui explique son usage dans l'industrie alimentaire en tant que colorant naturel (29).

D'autres variétés de crocines sont également contenues dans les stigmates de crocus, elles dérivent toutes de la crocétine par estérification ; nous pouvons citer la dicrocine et la tricrocine qui diffèrent selon que l'estérification se fasse via une molécule de glucose ou une molécule de gentiobiose ou de néapolitanose.

Il est intéressant de noter qu'administrée oralement la crocine n'est pas absorbée au niveau de l'intestin et est ainsi majoritairement éliminée dans les fèces. Au niveau du tractus intestinal, une faible part de crocine est hydrolysée en crocétine et peut ainsi passer la barrière digestive et se retrouver au niveau de la circulation générale (2) (30).

### b. La picrocrocine

- Formule brute :  $C_{16}H_{26}O_7$
- Nom IUPAC : 4-( $\beta$ -D-glucopyranosyloxy)-2,6,6-triméthyl-1-cyclohexène-1-carboxaldéhyde

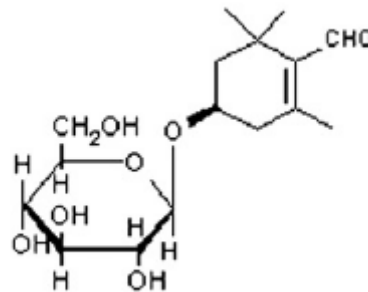


Figure 31 : structure chimique de la picrocrocine

La picrocrocine est le second composé le plus important en masse, représentant 1 à 13 % des matières sèches du safran. Il s'agit en fait d'un monoterpène glycosylé, issu de la dégradation du caroténoïde zéaxanthine et précurseur d'un autre composé chimique important : le safranal.

Le goût présent dans l'épice est tiré principalement de cet hétéroside amer (29).

### c. Huile essentielle : safranal

- Formule brute :  $C_{10}H_{14}O$
- Nom selon la nomenclature IUPAC : 2,6,6-Triméthyl-1,3-cyclohexadiène-1-carboxaldéhyde



Le safran contient 0,4 à 1,3 % d'huile essentielle. Le safranal, un aldéhyde aromatique, a été rapporté comme le principal composant biologiquement actif de cette huile essentielle. En effet, il représente 82,82 % des composants volatils (31).

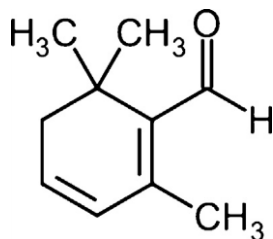


Figure 32 : structure chimique du safranal

Les conditions de séchage et de stockage de l'épice sont des facteurs primordiaux puisqu'ils déterminent la concentration en safranal dans le produit fini. C'est au moment de la déshydratation que s'effectue la formation du safranal à partir de la picrocrocine via une réaction d'hydrolyse consistant en une libération d'une molécule de D-glucose et de safranal.

Ainsi, la note aromatique typique attribuée au safran ne peut-elle s'apprécier que sur les stigmates séchés, puisque les stigmates frais, eux, n'ont pas d'odeur.

D'autres composés volatils, parmi les cent-soixante identifiés dans la drogue, sont présents en moindre quantité dans l'huile essentielle mais jouent également un rôle important dans l'arôme du safran ; il s'agit de :

- l'isophorone : 3,5,5-triméthyl-2-cyclohexène-1-one ;
- le 2,2,6-triméthyl-1,4-cyclohexanedione ;
- le 4-oxoisophorone ;
- le 2-hydroxy-4,4,6-triméthyl-2,5-cyclohexadiène-1-one ;
- le 2,6,6-triméthyl-1,4-cyclohexadiène-1-carboxaldéhyde (29).

#### d. Les flavonoïdes

Ils sont aussi présents dans le safran. Nous pouvons nommer des flavonols, plus précisément des kaempférols tels :

- le kaempferol 3-O-sophoroside ;
- le kaempferol 3-O-sophoroside 7-O-glucoside ;
- le kaempferol 3,7,4'-O-triglucoside (32).

D'autres flavonols, en plus des kaempférols, ont été identifiés dans les tépales de *Crocus sativus* comme la quercétine et l'isorhamnétine (33).

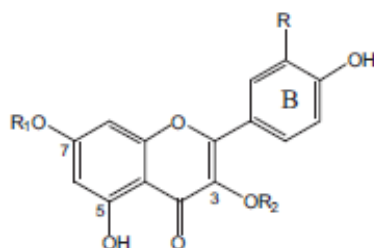


Figure 33: structure d'un flavonol (les radicaux R diffèrent en fonction des flavonols rencontrés)

Kaempferol : R=H et R1=R2=OH

Quercétine : R=R1=R2=OH

Isorhamnétine : R=OCH3 et R1=R2=H

## 2. Contrôles de qualité et essais

Après avoir décrit la drogue végétale sous ses formes filamenteuses et pulvérisées (cf chapitre précédent), les contrôles de qualité et les essais effectués sur le safran sont maintenant présentés. La qualité ainsi que la pureté de cette épice sont, d'une part, déterminées par ses caractères organoleptiques (couleur, texture, saveur et odeur) et, d'autre part, par des techniques d'identification, des essais et des dosages.

Le safran, étant une épice et une drogue végétale à coût élevé, est souvent associé à des falsifications. Par conséquent les pharmacopées ainsi que l'organisme international de normalisation (ISO) recommandent la réalisation des essais d'identité et de pureté.

La qualité du safran est ainsi réglementée par les normes ISO 3632, visant à uniformiser la classification du safran au niveau mondial ; celles-ci sont réactualisées tous les 3 ans. Les tableaux III et IV, ci-dessous, présentent les critères physiques ainsi que les propriétés chimiques du safran, déterminant ainsi la qualité de ce dernier ; les safrans de qualité supérieure sont classés en catégorie I (17).

Tableau III : classification du safran en filament et en filaments coupés sur des critères physiques

Caractéristiques	Catégories			Méthodes d'essai
	I	II	III	
Restes floraux (fraction massique) % max	0,5	3	5	ISO 3632-2 : 2010, article 8
Matières étrangères (fraction massique) % max	0,1	0,5	1,0	ISO 3632-2 2010, article 9

Le safran est ainsi classé en fonction de sa teneur en restes floraux (styles séparés, pétales, grains de pollen, étamines, parties d'ovaire) et de sa teneur en matières étrangères (animales, autres plantes, matières plastiques ou minérales).

Tableau IV : spécifications chimiques du safran en filaments, filaments coupés et en poudre

Caractéristiques	Spécifications			Méthodes d'essai
	Catégories			
	I	II	III	
Humidité et teneur en matières volatiles (fraction massique), %max				ISO 3632-2 2010, article 7
safran sous forme de filaments et filaments coupés	12	12	12	
safran sous forme de poudre	10	10	10	
Cendres totales (masse), sur matières sèche, % max	8	8	8	ISO 928 et ISO 3632-2 : 2010, article 12
Cendres insolubles dans l'acide (fraction massique), %, sur matières sèche, max	1,0	1,0	1,0	ISO 930 et ISO 3632-2 : 2010, article 13
Extrait soluble dans l'eau froide, (fraction massique), %, sur matière sèche, max	65	65	65	ISO 941 et ISO 3632-2 : 2010, article 11
Saveur amère (exprimé en picrocrocine) $E_{1cm}^{1\%}$ 257 nm, sur matière sèche, min  (à cette longueur d'onde, l'absorbance de la picrocrocine est maximale)	70	55	40	ISO 3632-2 : 2010, article 14
Pouvoir aromatique (exprimé en safranal) $E_{1cm}^{1\%}$ 330nm, sur matière sèche, min max  (à cette longueur d'onde, l'absorbance du safranal est maximale)	20 50	20 50	20 50	ISO 3632-2 : 2010, article 14
Pouvoir colorant (exprimé en crocine) $E_{1cm}^{1\%}$ 440 nm, sur matière sèche, min  (à cette longueur d'onde, l'absorbance de la crocine est maximale)	200	170	120	ISO 3632-2 : 2010 : article 14
Colorants artificiels	absence	Absence	absence	ISO 3632-2 : 2010, article 16 et / ou 17

NOTE : des analyses complémentaires peuvent être réalisées (l'azote total et l'indice d'insoluble dit cellulosique), si nécessaire et si l'on dispose d'un échantillon suffisant.

Méthodes d'essai et dosages (25) :

- Essai d'identification et examen colorimétrique : le safran en filaments ainsi que le safran en filaments coupés sont examinés à la loupe tandis que le safran en poudre est identifié à l'aide d'un mélange de deux réactifs (diphénylamine et acide sulfurique) à de l'eau. Si le safran est pur, il vire rapidement au bleu pour ensuite tourner au rouge-brun. En présence de nitrates, la couleur bleue persiste.

- Examen au microscope ; cette observation a déjà été passée en revue lors du paragraphe III.6 relatant la description de la drogue végétale. Le but de cet examen microscopique étant d'identifier les stigmates de *Crocus sativus L.* et de mettre en évidence les restes floraux ainsi que les matières étrangères.
- Détermination de l'humidité et de la teneur en matières volatiles : elle correspond approximativement à l'essai de perte à la dessiccation selon la pharmacopée européenne (24). Le safran est mis à sécher à l'étuve, réglée à  $103\text{ °C} \pm 2\text{°C}$ , pendant seize heures. Le résultat est exprimé en pourcentage massique et diffère selon que l'échantillon est sous forme de poudre ou sous forme de filaments.
- Détermination de la teneur en restes floraux; le principe est de séparer physiquement les différents restes floraux, c'est-à-dire tout ce qui appartient au *Crocus sativus L.* mais qui n'est pas retenu pour un usage en tant qu'herbe ou épice. Le résultat est exprimé sous forme de pourcentage massique.
- Détermination de la teneur en matières étrangères; le dosage des éléments étrangers c'est-à-dire de toute matière qui ne fait pas partie de la plante, se calcule de la même manière que pour les restes floraux et s'exprime également en pourcentage massique.
- Détermination des cendres totales effectuée conformément à la méthode telle que spécifiée dans l'ISO 928
- Détermination des cendres insolubles dans l'acide effectuée conformément à la méthode telle que spécifiée dans l'ISO 930
- Détermination de l'extrait soluble dans l'eau froide effectuée conformément à la méthode telle que spécifiée dans l'ISO 941
- Détermination des principales caractéristiques par des méthodes spectrophotométrique UV / visible ; la détermination quantitative des composants caractéristiques du safran tels que le safranal, la crocine et la picrocrocine s'effectue au moyen de mesures d'absorbance. Le spectre d'absorption obtenu entre 200 nm et 700 nm est le suivant (figure 34).

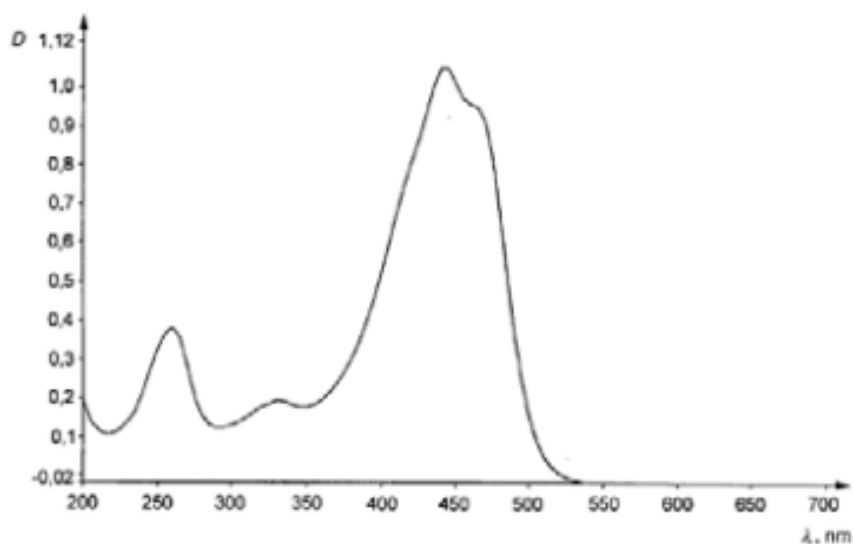


Figure 34 : spectre d'absorption UV / visible entre 200 nm et 700 nm caractéristique d'un extrait aqueux de safran (25)

Ainsi, l'absorbance des différents composants du safran est mesurée aux longueurs d'ondes suivantes :

- à 257 nm, où la picrocrocine a son niveau d'absorbance maximum,
  - à 330 nm, où le safranal a son niveau d'absorbance maximum,
  - à 440 nm, ce qui correspond à l'absorbance maximale de la crocine, déterminant ainsi le pouvoir colorant du safran.
- 
- Recherche et identification des pigments du safran à l'aide d'une chromatographie sur couche mince (CCM). La CCM est une méthode de choix pour mettre en évidence les pigments du safran et ainsi authentifier le produit. L'examen se fait sur le safran en poudre et le chromatogramme obtenu s'observe à la lumière du jour ainsi qu'en lumière ultraviolette à 254 nm (les profils CCM sont visibles dans l'annexe 2 : pharmacopée européenne 7.0)
  - Recherche et identification des colorants artificiels hydrosolubles acides – méthode par CCM et par chromatographie liquide à haute performance (CLHP) ; pour permettre cette détection, les colorants sont tout d'abord extraits puis isolés et élués pour ensuite être identifiés par CCM ou CLHP. Les colorants pouvant être identifiés sont les suivants : amarante, azorubine, érythrosine, jaune naphтол, jaune de quinoléine, orange II, ponceau 4r, rocceline.

### 3. Falsifications

« *Adulteratur nihil aeque* » : il n'y a rien de plus falsifié : c'est ainsi que Pline, au 1<sup>er</sup> siècle qualifiait le safran.

La production limitée du safran et son prix extrêmement élevé expliquent qu'il ait été l'objet d'adultérations fréquentes, et ceci dès le Moyen Âge.

Au XIV<sup>e</sup> siècle, Nuremberg en Allemagne, était la plaque tournante du commerce européen du safran ; c'est ainsi que du safran cultivé en Crète, en Autriche, en France, en Grèce, en Sicile et en Espagne passaient par les mains de ces négociants entreprenants. Mais, malheureusement, une grande partie du safran était falsifiée de manière ingénieuse et insoupçonnée.

Pour protéger l'authenticité du safran, le code de *Safranschau* fut présenté et imposé. Il s'agissait d'un code contenant des normes spécifiques pour le safran mais également des punitions en cas d'adultérations. Les pénalités pour la fraude furent sévères car le code autorisa les fonctionnaires à emprisonner ou à exécuter les personnes coupables d'adultération ainsi que leurs complices (29).

En France, des mesures répressives furent également prises en cas de falsification. Ainsi, un édit du roi Henri II, datant du 8 mars 1550, ordonna la confiscation de la marchandise impropre et sa destruction par le feu avec de lourdes amendes pour les délinquants (5).

Aujourd'hui, une série de méthodologies analytiques a été développée pour déterminer non seulement la qualité du safran mais également le type et le niveau d'adultération rencontrés. L'adjonction de végétaux, de matières colorantes naturelles ou artificielles, de minéraux s'est pratiquée tout au long des siècles afin d'augmenter le poids de la marchandise. Ainsi, pour assurer l'authenticité et la qualité du safran, le safran est certifié sur le marché du commerce international depuis 1993 suivant la norme ISO 3632 (29).

Trois principaux types de fraudes sont répertoriés (1) (34) :

- Les produits de substitution, évoquant le safran de par leur forme ou leur couleur. En général, ils sont repérables à l'œil nu.
  - o Eléments pouvant se confondre avec les stigmates :
    - les demi-fleurons de souci (*Calendula officinalis*) ;
    - les fleurons de carthame (*Carthamus tinctorius*) ;
    - les fleurons de l'arnica (*Arnica montana*) ;
    - les fleurs du safran du cap (*Lyperia crocea*) ;
    - les stigmates du safran printanier (*Crocus vernus*) ;
    - les barbes de maïs (*Zea mays*) ;
    - la viande bouillie, le plastique, etc.
  - o Produits ressemblant à la poudre de safran (obtenue par broyage des filaments) :
    - les piments des jardins (genre *capsidium*) ;
    - le curcuma (*Curcuma longa*), nommé également « safran des indes » qui engendre une falsification de par son nom ;
    - l'ajout à ces poudres citées précédemment de sable, brique pilée, oxyde de fer, divers minéraux plus ou moins toxiques.
- Safrans imprégnés ou enrobés : le safran étant léger, les fraudeurs lui ajoutent des substances afin d'alourdir les stigmates :
  - o l'eau ; le safran est très hygroscopique et peut gagner jusqu'à 10 % de son poids mais il subsiste un grand risque de fermentation et de moisissure ;
  - o le sucre, le miel, le sirop de glucose ;
  - o l'huile et la glycérine ;
  - o substance minérale colorée au préalable : craie, alun, borax, tartre, etc ;
  - o le safran épuisé puis recoloré avec des colorants synthétiques.
- Les fraudes par d'autres parties de la fleur de *Crocus sativus* :
  - o les pétales hachés ;
  - o les étamines ;
  - o les morceaux de styles jaunes ajoutés.

La drogue pulvérisée est habituellement davantage falsifiée ou contaminée que les stigmates. Ainsi, est-il préférable d'acheter la drogue entière, plus facilement identifiable.



De plus, pour les connaisseurs, il existe un moyen simple pour reconnaître du safran pur : prendre une pincée de stigmates entre deux doigts mouillés ; s'il s'agit de safran pur, les doigts seront colorés en jaune et non pas en rouge (1).

Pour illustrer cette sous partie, nous allons nous baser sur un exemple de plante qui est une falsification très classique du safran : la fleur de carthame (*Carthamus tinctorius*). Dans la littérature on peut la retrouver sous différentes appellations telles que safran bâtard, faux safran, *african saffron*, *american saffron*, safran des teinturiers ou encore chardon des teinturiers.

La plante provient du Proche-Orient mais, on la retrouve cultivée dans les régions chaudes comme le Moyen-Orient, les pays du pourtour méditerranéen, l'Afrique du Sud, le Mexique, l'Inde.

Le carthame était déjà utilisé dans l'antiquité en qualité de plante tinctoriale (colorant pour la préparation de teintures pour étoffes, fards, laque, vermillon, alimentation) et oléagineuse. De nos jours, il est surtout considéré pour sa richesse en lipides contenus dans son fruit : l'akène. En effet l'huile de carthame est riche en acides gras insaturés et présente une excellente source en vitamine E.

Le carthame des teinturiers est une plante de la classe des dicotylédones et de la famille des Astéracées. Il s'agit d'une plante herbacée, annuelle, mesurant 30 à 50 cm de hauteur. Ses feuilles sont coriaces, épineuses et lancéolées. Quant à ses fleurs, elles sont groupées en capitules entourés de bractées épineuses formant ainsi l'involucre. La floraison a lieu de juillet à août (5) (14) (15).

Ce sont les fleurons jaune-orangé qui ont vaguement l'allure des stigmates de safran. Ils sont tubulés et divisés supérieurement en cinq dents, contenant cinq étamines soudées par leurs anthères et traversées par un long style (10).



Figure 35 : fleur de carthame (35)



Figure 36 : fleurons de carthame desséché (14)

La matière colorante que renferment les fleurons de carthame est composée de deux pigments polyphénoliques :

- l'un est jaune, très soluble dans l'eau : la carthamine ;
- l'autre : la carthamone, est de couleur rouge, insoluble dans l'eau et soluble en présence d'une base. Il s'agit du produit d'oxydation de la carthamine (10).

Ce sont des monomères ou des dimères de chalcones, sous forme de C-hétéroside (15).

On peut identifier facilement la falsification avec du carthame à l'aide d'une observation microscopique. En effet, les fleurs tubulaires se reconnaissent déjà au faible grossissement (figure 35). Quant aux grains de pollen, ils sont beaucoup plus petits (figure 36), possèdent une exine épaisse grossièrement verruqueuse et sont munis de trois pores apparents (36).

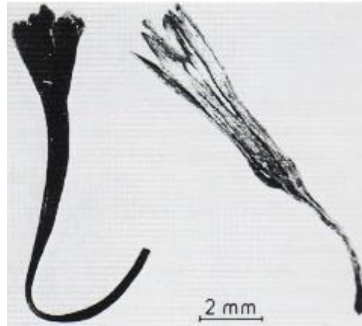


Figure 37: stigmates de *Crocus sativus* (à gauche)  
et fleur tubulaire de *Carthamus tinctorius* (à droite) (15)

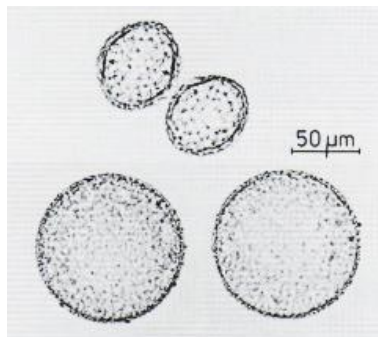


Figure 38 : grain de pollen de *Carthamus tinctorius* (en haut)  
et de *Crocus sativus* (en bas) (15)

Les fleurons de *Carthamus tinctorius* tout comme ceux de *Calendula officinalis* ainsi que les stigmates de *Crocus vernus* et le curcuma sont fluorescents dans l'UV, contrairement au safran, ce qui permet de déceler un grand nombre de falsifications (15).

# V. Étude pharmacologique du safran

Après avoir étudié les composants chimiques du safran, nous allons nous intéresser à ses propriétés biologiques.

Depuis la nuit des temps, les plantes sont employées dans chaque civilisation, dans le monde entier, comme source de médecine traditionnelle. Il y a plus de 2 000 ans, le père de la médecine, Hippocrate, citait environ quatre-cent plantes médicinales et conseillait : « *que ton aliment soit ta première médecine* ». Cette mention est toujours d'actualité et suggère que la prévention est tout autant importante, si ce n'est plus, que le traitement.

Le safran est reconnu pour ses vertus thérapeutiques, depuis des siècles. Tout en étant une épice très recherchée pour ses qualités culinaires, il a toujours été utilisé pour ses propriétés médicinales. Il a la réputation d'apaiser de nombreuses affections, d'apporter la joie et la gaieté. Il a, traditionnellement, servi contre les crampes, l'asthme et la coqueluche, les désordres menstruels, les maladies du foie, les douleurs dentaires, et on l'utilisait en tant qu'aphrodisiaque.

# 1. Différentes propriétés

Les différentes propriétés thérapeutiques attribuées au safran vont être présentées dans cette sous-partie.

Le tableau V répertorie les principales propriétés et indications (3).

Tableau V : résumé des propriétés et indications du safran

Propriétés	Indications
Antidépresseur	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dépression nerveuse</li> <li>- Fragilité émotionnelle</li> <li>- Stress</li> <li>- Anxiété</li> <li>- Angoisse</li> <li>- Manque de sommeil</li> </ul>
Régulateur de satiété en cas de surcharge pondérale	Excès pondéral
Stimulant	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Surmenage</li> <li>- Perte de mémoire</li> <li>- Fatigue générale, physique et mentale</li> <li>- Asthénie</li> </ul>
Tonique	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Manque d'énergie, de tonus</li> <li>- Pratique sportive (entraînement, compétition, récupération)</li> </ul>
Revitalisant	Terrain infectieux
Aphrodisiaque	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Impuissance masculine</li> <li>- Frigidité féminine</li> </ul>
Antispasmodique	Tension nerveuse
Antalgique Analgésique	Douleur menstruelle
Anti-inflammatoire	Douleur articulaire
Tonique digestif	Paresse digestive
Tonique hépatique	Paresse hépatique
Immunostimulant	Immunodépression
Hypoglycémiant	Diabète non insulino-dépendant
Hypocholestérolémiant	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Excès de cholestérol</li> <li>- Excès de triglycérides</li> <li>- Prévention des accidents cardiovasculaires</li> </ul>
Antioxydant Anti-radicalaire	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Vieillesse prématurée et accélérée de l'organisme</li> <li>- Sevrage tabagique</li> </ul>

### a. Anxiolytique et hypnotique

L'insomnie est un problème de santé publique qui doit être traité. Elle est caractérisée par la difficulté à s'endormir ou par une insuffisance de sommeil, menant ainsi à un état de fatigue, d'inquiétude, ou de rupture des habitudes normales sur une période d'un mois ou plus. Approximativement, 16 % des français âgés de 15 à 85 ans présentent une insomnie chronique (19,3 % des femmes et 12 % des hommes) (37). L'utilisation de substances naturelles pour traiter l'insomnie et l'anxiété est appréciée du grand public, en raison de leurs effets secondaires relativement doux. Le safran possède un réel potentiel de traitement dans la recherche actuelle, sachant que les stigmates de *Crocus sativus* étaient déjà utilisés pour les problèmes d'insomnie et de stress dans la médecine traditionnelle.

Une étude menée sur des rats par Pitsikas et ses collaborateurs en 2008 démontre l'activité anxiolytique de la crocine comparée au diazépam (1,5 mg/kg), médicament anxiolytique de la classe des benzodiazépines, en utilisant le test *light/dark*. Le test place des rats dans une boîte séparée en deux compartiments : un clair (peint en blanc et illuminé avec une ampoule de 60 W) et l'autre foncé (peint en noir et couvert d'un couvercle). Le temps passé dans chacun des compartiments est mesuré. Il sert ainsi d'indicateur d'inquiétude selon le principe qui veut que les rats préfèrent la zone foncée lorsqu'ils sont angoissés.

Les résultats ont prouvé que la crocine administrée en intrapéritonéale chez les rats, à la dose la plus élevée (50 mg/kg), réduit l'anxiété de manière similaire au diazépam. On note une augmentation de la latence pour entrer initialement dans le compartiment foncé et la prolongation du temps passé dans le compartiment clair. Par contre, des doses inférieures de crocine (15-30 mg/kg) n'ont pas modifié le comportement des animaux (38).

D'autres chercheurs, tels Hosseinzadeh et Noraei, ont étudié sur des souris, en 2009, les effets anxiolytiques et hypnotiques d'un extrait aqueux de safran ainsi que ses constituants, la crocine et le safranal, en comparaison avec le diazépam. Ils ont ainsi effectué une batterie de tests pour vérifier ces réactions : test de la durée de sommeil induite par le pentobarbital (barbiturique utilisé dans l'anesthésie et comme somnifère) pour évaluer l'activité hypnotique, le test du labyrinthe surélevé (labyrinthe disposé en deux bras ouverts et deux bras fermés) afin d'étudier l'activité anxiolytique, le test «*open field*» pour l'activité locomotrice et le test du *Rotarod* (test de performance où les rongeurs essaient naturellement de rester sur le cylindre rotatif – le *rotarod* –, et d'éviter de tomber au sol) pour évaluer l'équilibre et la coordination motrice.

Avec des doses faibles de safran (56 et 80 mg/kg), on a observé chez les souris une augmentation significative du temps passé dans les zones (bras) ouvertes du labyrinthe avec

une amélioration de l'exploration, ce qui est considéré comme l'indice d'un bon effet anxiolytique. Le safranal dosé à 0,15 et 0,35 ml/kg a montré les mêmes résultats. Cependant, cet effet a commencé à diminuer (en même temps qu'augmentait la durée du sommeil) quand des doses d'extraits de safran ont été administrées jusqu'à 320 et 560 mg/kg, indiquant ainsi une action hypnotique. Quant à la crocine, elle n'a montré aucun effet anxiolytique, hypnotique ou de myorelaxation. Presque toutes les doses d'extraits de safran ont diminué l'activité locomotrice et les paramètres comportementaux dans le test sur le terrain ouvert d'une manière dose-dépendante. Les résultats de l'essai sur le rotarod ont montré une relaxation musculaire et un déséquilibre moteur induit par le safran.

Ces découvertes montrent que la réponse diffère selon que l'on consomme le safran entier ou que l'on absorbe ses composants séparément. De nouveau les effets synergiques des différents composés peuvent contribuer à promouvoir le safran dans le traitement de l'insomnie et de l'anxiété.

Le rôle du safran est ainsi semblable à l'activité du diazépam puisque le safran, comme le diazépam en tant que benzodiazépine, présente des effets anxiolytique, sédatif et myorelaxant. Les effets peuvent suggérer l'implication de certains systèmes inhibiteurs comme le système GABAergique. Cependant, d'autres batteries de tests seraient nécessaires puisque l'on constate d'après ces deux études que les résultats sont contradictoires concernant les propriétés anxiolytiques de la crocine (39).

## **b. Antidépresseur**

L'utilisation du safran en tant qu'antidépresseur relève d'une longue tradition, allant de l'antiquité aux temps modernes. Dans les pays où il est cultivé, comme par exemple en Iran, le thé au safran a la réputation d'améliorer l'humeur et ainsi de lutter contre la mélancolie (40).

La dépression est l'une des cinq maladies les plus répandues dans le monde entier. Elle affecterait environ 21 % de la population mondiale (41). On s'attend à ce que d'ici 2020, ce soit la deuxième cause d'incapacité globale.

En France, la dépression est un problème majeur puisque c'est l'un des pays où la consommation de médicaments psychotropes est très élevée et où il existe notamment un phénomène de surconsommation engendrant des conséquences économiques, sanitaires et sociales (42).

Typiquement, la dépression présente une humeur abaissée, une difficulté à penser et à se concentrer, une perte d'intérêt ainsi que des plaintes physiques telles que des maux de tête, un sommeil perturbé, une perte d'énergie, et un changement de comportement sexuel. Elle engage des coûts personnels, économiques et sociaux, que ce soit pour les personnes affectées ou pour celles qui les accompagnent. Tandis qu'il existe beaucoup de facteurs propices au déclenchement de syndromes dépressifs, on croit actuellement que la dépression est principalement le résultat d'altérations biochimiques dans le cerveau. Les traitements pharmaceutiques incluant les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), les tricycliques, les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) provoquent des perturbations d'ordre chimique dans le cerveau, par l'amplification et la régulation des neurotransmetteurs, et se sont ainsi avérés efficaces dans le traitement de la dépression. Néanmoins, un certain nombre de réactions défavorables se produisent avec l'administration de ces traitements incluant les effets anticholinergiques (bouche sèche, constipation), les effets gastro-intestinaux (nausée, vomissement), l'hypotension orthostatique, l'anxiété, les arythmies, le surpoids et des dysfonctionnements sexuels (43).

Ainsi, si les végétaux peuvent être des sources importantes de nouvelles drogues antidépressives, la sécurité de tels extraits de plantes peut s'avérer meilleure que celle des antidépresseurs classiques. Aussi existe-t-il une réelle demande du public vers la prise de produits naturels pouvant être plus efficaces et moins toxiques. Les phytomédicaments font partie des sources de nouveaux médicaments plus attrayants, et qui ont montré des résultats prometteurs dans le traitement de la dépression, comme prouvé ci-après.

D'autres plantes possèdent des propriétés antidépressives, en particulier le griffonia (*Grioffonia simplicifolia*), la rhodiola ou orpin rose (*Rhodiola rosea*) et le millepertuis (*Hypericum perforatum*).

Le millepertuis, qui est la plante la plus connue et la plus utilisée pour traiter les dépressions, est reconnue par l'OMS pour son efficacité et son usage « cliniquement établi » (44).

En Allemagne, le millepertuis est le produit le plus prescrit contre la dépression et il peut être délivré avec ou sans ordonnance. En France, à la différence du safran, il bénéficie d'une « autorisation de mise sur le marché (AMM) allégée » et de la dénomination « médicament à base de plante » ; il est commercialisé sous l'indication suivante : « traditionnellement utilisé dans les manifestations dépressives légères et transitoires ». Tout comme *Crocus sativus*, le millepertuis est en vente libre, pouvant ainsi faire l'objet d'une automédication (45).



Cette plante est connue depuis l'antiquité pour ses utilisations médicinales. Au Moyen-Âge, le millepertuis était suspendu au plafond dans le but, dit-on, « d'éloigner les démons et les mauvais esprits » ce qui lui a ainsi valu le nom populaire de « chasse-diable ».

Les molécules actives issues des sommités fleuries du millepertuis sont principalement l'hyperforine (un dérivé du phloroglucinol), l'hypéricine (un naphthodiantrone) et l'hypéroside ou hypérine (un flavonoïde). Le mécanisme d'action du millepertuis n'est pas totalement connu mais on sait qu'il diffère des antidépresseurs classiques via une combinaison de plusieurs mécanismes. Les substances citées ci-dessus agissent en synergie au niveau cérébral en augmentant les taux de plusieurs monoamines telles que la dopamine, la noradrénaline, la sérotonine. L'effet antidépresseur résulterait aussi de l'action inhibitrice de l'hypéricine sur la monoamine oxydase, d'une action au niveau des récepteurs sigma se trouvant impliqués dans la régulation de l'émotion (via notamment l'hypéricine) et du lien établi entre la sécrétion de mélatonine par la glande pinéale et la dépression (46).

Bien que provoquant des effets indésirables mineurs (problèmes intestinaux, allergies cutanées), le risque majeur avec le millepertuis est la possibilité d'interaction avec d'autres médicaments. En effet, le millepertuis est un inducteur enzymatique (inducteur puissant du cytochrome P-450 3A4 et de l'activité de la glycoprotéine-P), qui va ainsi accélérer le métabolisme de nombreux médicaments (ceux éliminés principalement par cette voie métabolique) lorsqu'il s'y trouve associé, provoquant une efficacité thérapeutique moindre. Il diminue ainsi la concentration plasmatique de certains médicaments tels que les anticonvulsivants, les anticoagulants, la digoxine, les contraceptifs oraux, certains anticancéreux, certains antirétroviraux, les immunosuppresseurs, la théophylline, le vérapamil, etc. L'association entre le millepertuis et les médicaments cités auparavant est ainsi contre-indiquée (47). A l'inverse, lors d'une diminution ou d'un arrêt du millepertuis associé à ces médicaments, on peut observer des signes de surdosage et des manifestations toxiques en raison de la suppression de l'effet inducteur du millepertuis.

Il est aussi déconseillé d'associer le millepertuis aux ISRS ou aux triptans (antimigraineux) étant donné le risque d'apparition d'un syndrome sérotoninergique (tachycardie, hyperthermie, vertiges, céphalées, nausées, douleurs abdominales, agitation, anxiété, confusion mentale) (45).

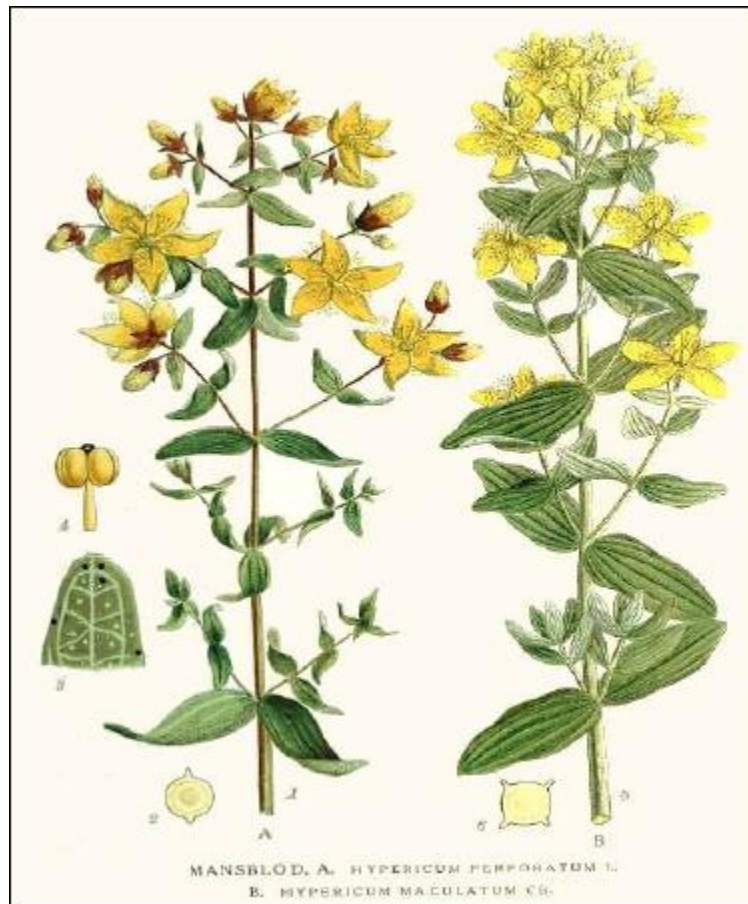


Figure 39 : *Hypericum perforatum* (46)

Concernant le safran, les ressources naturelles de *Crocus sativus* sont rares ; la surexploitation pour l'utilisation commerciale ou médicinale des stigmates, ainsi que leur faible taux de reproduction expliquent leur forte demande et leur prix élevé. Par conséquent, il s'avère nécessaire de trouver une autre partie végétale de *Crocus sativus* comme nouvelle source médicinale et de l'exploiter. Les pétales, par exemple, font partie des matières premières moins onéreuses que les stigmates, tout comme les cornes, qui ont été sélectionnés en tant qu'objet d'investigation en raison de leur large taille et de leur plus grand rendement (comparativement aux stigmates) (41).

Comme les antidépresseurs standards, le safran peut exercer son effet antidépresseur en modulant le niveau de certaines substances chimiques dans le cerveau, dont la sérotonine. La sérotonine ou 5-hydroxytryptamine est un neurotransmetteur élevant l'humeur, synthétisé à partir du tryptophane. Bien qu'il ait été suggéré que le safran augmente le niveau de sérotonine dans le cerveau, son mécanisme d'action exacte n'est pas prouvé. Plus spécifiquement, l'extrait de safran peut inhiber la recapture de la sérotonine dans les synapses. La sérotonine est transmise de neurone en neurone selon ce mécanisme : le neurone émetteur ou présynaptique libère la sérotonine dans la fente synaptique, celle-ci est ensuite transmise au neurone postsynaptique par l'interface des récepteurs de ses dendrites. Si on ralentit la « capture » de la sérotonine par le neurone récepteur (acte d'inhibition), la concentration de sérotonine augmente au sein des synapses ce qui accroît et prolonge son action d'amélioration de l'humeur. Ce mécanisme proposé est soutenu par des études sur des animaux, qui ont démontré des propriétés antidépressives dans des extraits provenant de plusieurs parties du crocus (48).

Ainsi, plusieurs études ont été menées pour étudier les effets d'une supplémentation de 30 mg de safran par jour sur les symptômes de la dépression parmi des participants souffrant de troubles dépressifs. Le tableau VI ci-dessous présente ainsi les résultats principaux de ces études (48) (29).

Tableau VI : résumé des essais cliniques effectués sur la supplémentation de safran chez des patients souffrant de dépression majeure

Auteur (date)	Plan d'étude	Participants	« groupe traitement »	Groupe contrôle	Principaux résultats	Nombres d'effets secondaires (safran versus groupe contrôle)
Akhondzadeh (2004)	Essai randomisé, 6 semaines, double aveugle	N=30 M âge=34	Capsule d'extrait éthanolique de safran (30 mg/jr) (stigmates)	Imipramine (100 mg/jr)	Safran et imipramine similairement efficaces sur l'amélioration de l'HDRS	18 vs 33  Effets anticholinergiques (bouche sèche + sédation) dans groupe imipramine
Akhondzadeh (2005)	6 semaines, en double aveugle, contre placebo	N=35 M âge=36,3	Capsule d'extrait éthanolique de safran (30 mg/jr) (stigmates)	Capsule de placebo	Safran possède de meilleurs résultats au niveau de l'HDRS	18 vs 10
Noorbala (2005)	Randomisé, 6 semaines, double aveugle	N=40 M âge=36,9	Capsule d'extrait éthanolique de safran (30 mg/jr) (stigmates)	Fluoxétine (20 mg/jour)	Les 2 groupes présentent une efficacité similaire sur le traitement de la dépression	16 vs 34  Dysfonctionnement sexuel et tremblement dans le groupe fluoxétine
Moshiri (2006)	Randomisé, 6 semaines, en double aveugle, contre placebo	N=36 M âge =35,7	Capsule d'extrait éthanolique de safran (30 mg/jr) (pétales)	Capsule placebo	Safran améliore les scores d'HDRS	29 vs 13
Akhondzadeh Basti (2007)	Randomisé, 6 semaines, double aveugle	N=38 M âge=34,8	Capsule d'extrait éthanolique de safran (30 mg/jr) (pétales)	Fluoxétine (20 mg/jour)	Safran et fluoxétine similairement efficaces sur l'amélioration de l'HDRS	18 vs 41

Abréviations : N = nombre de participants qui complète l'essai ; M âge = âge moyen des participants ; HDRS = Hamilton Depression Rating Scale (échelle de dépression d'Hamilton), aussi connue sous l'abréviation HAM-D

D'après cette méta-analyse, on constate que les résultats sont encourageants, cependant la durée de l'étude est courte (six semaines) et la taille des échantillons est petite (30-40), ce qui limite la confiance en ces résultats.

Cependant, quelques réactions secondaires ont été fréquemment rapportées lors de l'utilisation du safran tels que des nausées, des maux de tête, de l'anxiété et une diminution de l'appétit.

Les différents constituants du safran ont aussi été évalués séparément lors d'une étude menée par Hosseinzadeh et ses collaborateurs en 2004. En effet, des extraits aqueux et alcooliques de safran, de crocine et de safranal ont été administrés à des souris mâles BALB/c. L'activité antidépressive a été jugée par le test de la nage forcée, une approche expérimentale qui permet d'évaluer le potentiel d'efficacité des antidépresseurs chez les rongeurs. Il a été observé que les extraits aqueux et alcooliques de stigmates (0,2-0,8 g/kg), de safranal (0,15- 0,5 ml/kg) et de crocine (50-600 mg/kg) ont diminué le temps d'immobilité de la souris, et ont augmenté le temps de nage (49).

Bien que n'apparaissant pas comme une herbe médicinale utilisée traditionnellement, les pétales de crocus sont significativement moins chers que les stigmates, ce qui a incité des chercheurs à examiner leur potentiel dans le traitement de la dépression. Ainsi, un essai comparant l'efficacité des pétales et des stigmates suggère qu'ils sont d'efficacité égale dans le traitement de la dépression légère à modérée (43) (50).

D'autres chercheurs se sont aussi intéressés aux effets antidépresseurs d'extrait de *cormus* de *Crocus sativus*, alternative moins onéreuse que les stigmates, dans le traitement des troubles dépressifs. Les résultats qui ont pu découler de cette étude sont certes prometteurs, mais ils doivent être approfondis (41).

La conclusion de ces études d'investigations menées sur le safran, que ce soit sur les stigmates ou sur les pétales, est le constat d'un résultat positif quant à son utilisation dans le traitement de la dépression légère à modérée. Les études comparant le safran aux antidépresseurs conventionnels ont démontré un effet thérapeutique bénéfique ainsi qu'un profil de sécurité, en comparaison avec certains antidépresseurs. Dans le traitement de la dépression, le safran est mieux toléré par le patient qui, ainsi plus enclin à respecter ses prescriptions, en retirera un bénéfice clinique accru.

Bien que toutes ces études donnent au safran des indications thérapeutiques positives, les limites pour son application clinique proviennent des questions d'identification taxonomique et d'adultération, problème non résolu depuis des siècles. C'est une conséquence fâcheuse du prix de cette épice. Les stigmates de crocus étant l'une des épices les plus chères au

monde, des études positives ont démontré l'efficacité des pétales, qui sont beaucoup plus abordables puisque plus nombreux, et donc de meilleure rentabilité en phytothérapie (43).

### **c. Antioxydant**

Les caroténoïdes, dont font partie la crocine et la crocétine, jouent un rôle important sur la santé en agissant en tant qu'antioxydants naturels. Ils protègent les cellules et les tissus des effets préjudiciables des radicaux libres et des espèces réactives de l'oxygène (EROs) telles que le peroxyde d'hydrogène, l'anion superoxyde, les radicaux peroxy et hydroxyle, qui sont les facteurs les plus importants des dommages oxydatifs dans le corps humain. Les EROs sont capables d'oxyder l'acide désoxyribonucléique (ADN), les protéines et les membranes des cellules par une attaque des lipides constitutifs (peroxydation lipidique). Ce sont ces réactions d'oxydation qui mènent au vieillissement prématuré de notre organisme (phénomène de sénescence).

La crocine est le principe actif le plus étudié en ce qui concerne les propriétés anti-oxydantes du safran. Cependant, elle n'agit pas seule mais grâce à une synergie avec les autres composants comme le safranal, la diméthyl-crocétine et les flavonoïdes (51).

Notre étude se concentrera sur les effets négatifs du stress oxydant sur notre cerveau, puisqu'il s'agit de l'organe le plus exposé à l'oxydation, du fait de la forte teneur en phospholipides des membranes neuronales et du lien existant avec le développement de pathologies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer.

- Domages oxydatifs dans le cerveau

Lors d'une ischémie cérébrale (diminution d'apport de sang dans le cerveau), des réactions d'oxydation se produisent, provoquant une peroxydation des lipides membranaires. La peroxydation lipidique a lieu via l'augmentation du malondialdéhyde (MDA), un biomarqueur du stress oxydant généré par les EROs pendant la dégradation des lipides polyinsaturés (marqueur de la peroxydation lipidique), l'augmentation de l'activité de l'oxyde nitrique synthase (NOS) engendrant une hausse d'oxyde nitrique (NO), ainsi que la diminution des activités de la glutathion peroxydase (GPx) et de la superoxyde dismutase (SOD). Il a été démontré que le traitement à base de crocine peut réduire le volume d'ischémie dans le cerveau. Si on administre de la crocine (5 à 20 mg/kg), les effets observés précédemment s'inversent, surtout aux concentrations de 10 et 20 mg/kg. A ces doses, on observe une annulation des changements morphologiques provoqué par l'ischémie sur les petits vaisseaux comme l'œdème, les dommages membranaires ou l'atteinte mitochondriale.

Le phénomène d'ischémie du cerveau engendre une augmentation de la concentration en métalloprotéases (dont la MMP-9) avec pour conséquence une dégradation de la membrane basale des vaisseaux (dégradation du collagène et des laminines), pouvant aboutir à la rupture de la barrière hématoencéphalique (BHE). La crocine contribue à maintenir l'intégrité de la BHE parce qu'elle diminue l'expression de MMP-9 et la phosphorylation de l'ERK  $\frac{1}{2}$  (l'extracellular-signal-regulated-kinase  $\frac{1}{2}$ ), une protéine qui régule le niveau de MMP-9 (52).

Une autre étude similaire montre que le safranal limite les dommages oxydatifs générés par la production de radicaux libres au niveau de l'hippocampe et ceci de manière dose-dépendante. Cette activité anti-oxydante se concrétise par une augmentation de la mesure du pouvoir antioxydant et du nombre de groupements sulfhydryles (-S-H) et d'une baisse du dosage du MDA (53).

Suite à une privation des neurones en oxygène, lors par exemple d'un traumatisme crânien ou d'un AVC, la mort des cellules neuronales se produit, pouvant aboutir au développement de pathologies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer ou la maladie de Parkinson. Des recherches ont été effectuées sur des cellules PC-12 de rat, lesquelles sont des cellules de phéochromocytome (tumeur des glandes surrénales) différenciées artificiellement en cellules neuronales. Ces recherches consistaient à étudier les effets antiapoptiques de la crocine sur des cellules neuronales soumises à un stress oxydatif, et ainsi apercevoir une amorce de thérapeutique préventive pour ces maladies neurodégénératives.

Le facteur de nécrose tumoral (TNF- $\alpha$ ) est une cytokine importante impliquée dans l'inflammation, libérée en réponse à un dommage tel qu'un traumatisme, une infection ou encore lors d'une ischémie. Le TNF- $\alpha$  engendre la mort cellulaire neuronale via l'augmentation des caspases-3 qui activent une désoxyribonucléase à l'origine de la fragmentation de l'ADN dans le noyau des cellules. Lorsqu'on associe de la crocine (à des dosages variant de 1 à 10  $\mu$ M) au TNF- $\alpha$ , le phénomène d'apoptose est limité. En outre, la crocine stimule l'expression de l'acide ribonucléique messager (ARNm) de la protéine Bcl-XI qui est antiapoptotique et inhibe celle des protéines proapoptotiques comme la Bcl-Xs et les caspases. Une étude complémentaire a comparé le pouvoir antioxydant de l' $\alpha$ -tocophérol, la forme la plus importante de la vitamine E, à la crocine. En conclusion on a attribué à la crocine une meilleure efficacité pour limiter la mort des cellules PC-12 suite à un stress oxydatif. Elle inhibe la peroxydation lipidique et augmente l'activité de la SOD. Lors d'un phénomène de stress oxydatif, il s'ensuit une diminution du glutathion intracellulaire provoquant une stimulation de la sphingomyélinase neutre (N-SMase). Cette dernière produit, par hydrolyse de la sphingomyéline, des céramides qui sont à l'origine de la mort

cellulaire. La crocine diminue le taux de céramides, de manière dose-dépendante et elle stimule la biosynthèse de glutathion (54).

D'autres travaux traitant de la neurotoxicité de l'acrylamide rejoignent les idées précédentes. La crocine administrée à la dose de 10 à 50  $\mu\text{M}$ , inhibe de façon dose-dépendante l'apoptose des cellules PC-12 induite par l'acrylamide via une limitation de la production des radicaux libres et par une diminution du rapport Bax/Bcl-2 (la protéine Bax étant proapoptotique alors que la protéine Bcl-2 est antiapoptotique) (55).

L'aluminium, de par sa toxicité neuronale, aurait une implication dans le développement de la maladie d'Alzheimer. Les travaux de Shati en 2011 ont confirmé le lien entre l'accumulation d'aluminium et les dommages oxydatifs au cerveau. Dans cette étude, les animaux prenant seulement de l'aluminium voient leur activité d'enzymes anti-radicalaires (catalase, SOD, GPx) diminuée ainsi qu'une augmentation concomitante de la peroxydation lipidique au niveau cérébral. Lors d'un apport d'extrait aqueux de safran à de l'aluminium, on constate un renversement de situation, lié à la capture probable des radicaux libres par la crocine (56).

- Maladie d'Alzheimer :

Des médications de phytothérapie ont été employées dans le traitement des symptômes comportementaux et psychologiques de la démence mais avec des réponses variables. *Crocus sativus* peut empêcher l'agrégation et le dépôt du peptide  $\beta$  amyloïde dans le cerveau humain et peut donc être utile dans la maladie d'Alzheimer.

Plusieurs études ont été menées afin d'évaluer l'efficacité du safran dans le traitement de la maladie d'Alzheimer légère à modérée.

L'une d'entre elles a sélectionné quarante-six patients probablement atteints de la maladie d'Alzheimer. Ils ont été suivis pendant seize semaines pour une étude en double aveugle contre placebo. Les mesures psychométriques incluaient le ADAS-cog ((Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale), une échelle de diagnostic permettant d'évaluer la sévérité et l'évolution des troubles cognitifs composée de onze items évaluant plusieurs domaines cognitifs qui se trouvent détériorés dans la maladie d'Alzheimer : la mémoire, le langage, la praxie, l'orientation et le CDR-SB (Clinical Dementia Rating Scale-Sums of Boxes), une échelle comportementale de la vie quotidienne. Ces tests ont été effectués pour surveiller les profils cognitifs et cliniques globaux des patients. Certains ont été aléatoirement choisis pour recevoir 30 mg/jour de safran en gélule (15 mg deux fois par jour) ou des gélules contenant un placebo à raison de deux prises par jour. Après seize semaines, le safran a produit des résultats sensiblement meilleurs sur la fonction cognitive que le placebo.



Il n'y a eu aucune différence significative dans les deux groupes en termes d'effets indésirables observés. Cette étude suggère, au moins à court terme, que le safran est à la fois sûr et efficace dans la maladie d'Alzheimer aux stades légers à modérés. De plus grands essais contrôlés et randomisés confirmatifs sont attendus (57).

Une étude similaire a été menée pendant vingt-deux semaines incluant cinquante-quatre patients. Ils étaient aléatoirement affectés pour recevoir soit 30 mg de safran par jour (gélule de 15 mg deux fois par jour) soit du Donépézil, un médicament utilisé lors des formes légères à modérément sévères de la maladie d'Alzheimer. Il inhibe réversiblement l'acétylcholinestérase, il potentialise ainsi l'action de l'acétylcholine en empêchant sa dégradation et il augmente sa concentration dans la fente synaptique. Ce médicament était pris à la posologie de 5 mg deux fois par jour. Le safran, à la dose de 30 mg/jour, s'est avéré aussi efficace que le donépézil dans le traitement de la maladie d'Alzheimer aux stades légers à modérés après vingt-deux semaines. La fréquence d'effets indésirables était semblable entre les groupes prenant l'extrait de safran et ceux recevant du donépézil, excepté des vomissements, qui se sont produits plus fréquemment dans le groupe de donépézil. Cette étude de phase II a ainsi fourni des signes préliminaires d'un possible effet thérapeutique de l'extrait de safran dans le traitement des patients atteints de la maladie d'Alzheimer à un stade léger à modéré. Cet essai de phase II est inscrit à l'enregistrement iranien des tests cliniques (IRCT138711051556N1) (58).

#### **d. Aphrodisiaque et stimulant**

Le safran, ainsi que les autres épices, ont toujours bénéficié d'une réputation d'aphrodisiaque dans les différentes civilisations égyptiennes, grecques, romaines etc. Le terme « aphrodisiaque » provient du mythe d'Aphrodite, la déesse grecque de l'amour, laquelle sortit de la mer dans une coquille d'huître.

Divers récits anciens ont évoqué la contribution du safran à l'harmonie sexuelle :

- on raconte qu'il y a 2 600 ans, sur l'île de Lesbos en Grèce, les amantes de la poétesse grecque Sapho se parfumaient le corps d'onguent à base de cannelle et de safran, aux odeurs chaudes et aphrodisiaques. Selon Homère, Zeus se couchait sur un lit parsemé de safran afin d'exacerber ses sens lors de ses nuits d'amours charnelles ; Dioscoride, médecin, pharmacologue et botaniste grec (vers 40-90), prescrivait cette épice, réputée pour corrompre la chasteté des vestales et traiter les femmes atteintes de frigidité ;

- en Orient, le safran était particulièrement associé aux courtisanes ; on l'utilisait comme fortifiant sexuel qu'on faisait infuser dans du thé afin d'accroître la sensibilité et le désir de la femme tout en multipliant la virilité et la vitalité de l'homme ;
- en Phénicie, le Liban actuel, le voile de la mariée ainsi que les draps de la nuit de noce étaient teints à l'aide de safran. Du thé au safran était offert aux jeunes époux afin de rendre l'homme plus vigoureux et son épouse moins timide. On raconte qu'ils se rendaient ensuite aux thermes, dans des bains safranés pour reprendre des forces ;
- traditionnellement, les musulmans utilisaient du jaune d'œuf battu avec du safran pour son emploi en tant que stimulant du désir sexuel tandis qu'en Angleterre, au XVIII<sup>e</sup> siècle, on fabriquait un breuvage aphrodisiaque en mélangeant du safran au Gin ;
- la médecine chinoise reconnaît aussi le safran comme stimulant sexuel, depuis trois mille ans (7) (18).

Pour illustrer cette sous-partie nous partirons de trois exemples : deux concernant l'impuissance masculine (l'un effectué sur modèle animal et l'autre sur l'homme) et le troisième faisant part des dysfonctionnements sexuels chez les femmes induits par un antidépresseur : la fluoxétine.

- Impuissance masculine

Les activités aphrodisiaques de l'extrait aqueux de stigmates de *C.sativus* et de ses constituants, safranal et crocine, ont été évaluées sur des rats mâles.

L'extrait aqueux de stigmates (80, 160 et 320 mg/kg), la crocine (100, 200 et 400 mg/kg), le safranal (0,1, 0,2 et 0,4 ml/kg), le sildénafil (à la dose de 60 mg/kg, le groupe de référence), et l'extrait salin (contrôle négatif) ont été administrés en intrapéritonéale aux rats masculins. La fréquence de rapport (MF), la fréquence d'intromission (IF), la fréquence d'érection (EF), le temps de latence avant l'érection (ML), le temps de latence avant l'intromission (IL) et le temps de latence avant l'éjaculation (EL) étaient les facteurs évalués pendant l'étude du comportement sexuel. La crocine, à toutes les doses, ainsi que l'extrait aqueux, particulièrement aux doses 160 et 320 mg/kg, ont augmenté les facteurs comportements sexuels tels que MF, l'IF et l'EF, et réduit les paramètres de l'IL, EL et ML. Le safranal n'a pas montré d'effets aphrodisiaques.

Cette étude a fourni des preuves concernant l'activité aphrodisiaque de l'extrait aqueux de safran et plus particulièrement de l'un de ses constituants : la crocine (59).

Lors d'une autre étude, l'action de *Crocus sativus* sur les problèmes de dysfonctionnement érectile masculin (ED) a été examinée. Vingt patients âgés de 26 à 62 ans souffrant de dysfonctionnement sexuel ont été suivis pendant dix jours et chaque matin, ils avaient à prendre un comprimé contenant 200 mg de safran.

Les patients ont subi le test de l'érection nocturne ou test de tumescence nocturne pénienne (TPN) et ils ont répondu, au début du traitement ainsi qu'au bout des dix jours, à l'index international de la fonction érectile qui est un questionnaire comprenant quinze questions (IIEF-15).

Après les dix jours de traitement par le safran, il a été observé une amélioration statistiquement significative de la rigidité du pénis et de sa tumescence ainsi qu'une amélioration de la fonction orgasmique, du désir sexuel, de la satisfaction des rapports, et, par conséquent, de la satisfaction globale. Les scores de l'IIEF-15 étaient sensiblement plus hauts chez les patients après traitement par du safran (avant traitement : 22,15±1,44 ; après le traitement 39,20±1,90,  $p < 0.001$ ). Le safran a montré un effet positif sur la fonction sexuelle avec une augmentation du nombre et de la durée des érections chez les patients souffrant de dysfonctionnement érectile, même après un traitement de dix jours seulement (60).

Cependant, l'administration du safran à la dose de 30 mg deux fois par jour pendant douze semaines n'a pas été retenue comme traitement pour le dysfonctionnement érectile chez les hommes. Il semble que des doses plus élevées soient nécessaires pour obtenir ce résultat (61). Par ailleurs, le safran a démontré un effet positif sur les paramètres du sperme en terme de mobilité spermatique chez les hommes souffrant de stérilité idiopathique.

A noter qu'il existe une préparation commerciale (Aphrodit®) sous formes de comprimés et de pastilles en Iran, employée pour le traitement du dysfonctionnement érectile, de l'éjaculation précoce, des troubles du désir sexuel et de la basse numération des spermatozoïdes. Cependant, cette préparation contient en plus du safran, *Tribulus terrestris* (Croix-de-Malte), *Zingiber officinale* (gingembre) et *Cinnamomum zeylanicum* (cannelle) (40).

Ainsi les extraits de stigmates de *Crocus sativus* pourraient donc être une alternative aux inhibiteurs de la phosphodiesterase 5 tels que le viagra® (sildénafil) ou le cialis® (tadalafil).

- Dysfonctionnement sexuel causé par les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) chez les femmes

Les inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine (ISRS) sont fréquemment associés au dysfonctionnement sexuel et peuvent affecter toutes les phases de l'acte sexuel (désir, excitation, orgasme). De l'augmentation de l'utilisation de ces médicaments dans les troubles affectifs et ceux dûs au stress résulte celle du nombre de patients souffrant de dysfonctionnement sexuel causé par les ISRS. Les femmes constituent le groupe encourant le plus de risques d'avoir des troubles de l'humeur et de l'anxiété, et, pour beaucoup, d'autres troubles psychiatriques dans lesquels les ISRS sont généralement employés. Ainsi, les femmes sont davantage exposées aux ISRS et peuvent être donc plus sujettes à éprouver les effets secondaires sexuels de ces drogues. Tous les ISRS utilisés, comme la fluoxétine peuvent causer des dysfonctionnements sexuels.

Plusieurs stratégies et plusieurs traitements ont été employés pour traiter ou diminuer les séquelles de type sexuel liées à la prise des ISRS. La réussite a été variable, d'autant que les traitements utilisés induisent également des effets collatéraux significatifs.

Le but de cette enquête était d'évaluer la sécurité et l'efficacité du safran sur les troubles sexuels causés par les ISRS (tels que la fluoxétine) chez les femmes.

Lors de cette étude randomisée, en double aveugle contre placebo, trente-huit femmes se plaignant d'une dépression majeure stabilisée par 40 mg/jour de fluoxétine, pendant un minimum de six semaines, ont dit avoir rencontré un problème sexuel. Les patientes ont été aléatoirement traitées au safran (30 mg/jour) ou au placebo pendant quatre semaines. Les mesures ont été prises au début, à la deuxième semaine ainsi qu'à la quatrième semaine en utilisant l'index de fonctionnement sexuel féminin (FSFI). Les effets secondaires ont été systématiquement enregistrés.

Trente-quatre des trente-huit femmes ont poursuivi l'expérience jusqu'au bout. À la fin de la quatrième semaine, les patientes dans le groupe safran ont observé une amélioration au niveau du score du FSFI total ( $p < 0,001$ ), de l'excitation ( $p = 0,028$ ), de la lubrification ( $p = 0,035$ ), et de la douleur ( $p = 0,016$ ) mais elles n'ont pas ressenti d'amélioration au niveau du désir ( $p = 0,196$ ), de la satisfaction ( $p = 0,206$ ), et des orgasmes ( $p = 0,354$ ). La fréquence des effets secondaires était semblable entre les deux groupes.

D'une manière générale, dans ce test, le safran s'est avéré être aussi sûr que le placebo. Ce qui confirme les résultats sur la sécurité du safran qui ont été menés dans d'autres études. Les troubles sexuels engendrés par les ISRS sont un facteur important dans la décision de certains malades d'arrêter leurs antidépresseurs. L'étude actuelle a

cependant quelques limites. La courte durée de l'expérimentation pourrait avoir limité son interprétation quant aux effets à long terme du safran sur les difficultés d'ordre sexuel. Toutefois, bien que l'échantillon ait été relativement petit, l'effet significatif du safran sur le dysfonctionnement sexuel a bien été détecté. En outre, différents dosages de safran devraient être analysés lors de futures études.

Il semble que le safran peut, sans risque, combattre efficacement certains troubles sexuels induits par la fluoxétine chez les femmes tels que l'excitation, la lubrification, ou la douleur (62).

### **e. Anti-carcinogène**

Le cancer représente la plus grande cause de mortalité dans le monde, à l'origine de 8,2 millions de décès en 2012 (63).

Une grande variété de substances naturelles a été identifiée comme ayant la capacité d'induire l'apoptose dans diverses cellules tumorales. Il est ainsi important de surveiller les inducteurs d'apoptose provenant des plantes, en tant qu'extraits bruts ou via leurs composants isolés (par exemple les caroténoïdes). De ce fait, la recherche de nouveaux composés pharmacologiquement actifs pour le développement de drogues est une démarche importante. Récemment, les caroténoïdes, de par leurs diverses propriétés comme, par exemple, leur effet antioxydant, montrent leurs avantages dans beaucoup de maladies telles que le cancer ou les maladies neurodégénératives. Dans le corps humain, l'équilibre oxydant-antioxydant est critique puisqu'il maintient l'intégrité et la fonctionnalité de nos membranes cellulaires, des protéines et des acides nucléiques. Beaucoup de plantes et d'épices sont déjà le sujet d'investigations scientifiques du fait de leurs propriétés antioxydantes sur la santé (51).

Actuellement, les stratégies de prévention du cancer par le biais des plantes sont très séduisantes et gagnent en renommée comme moyens potentiels de contrôler l'impact de cette maladie. Les scientifiques et les professionnels de santé montrent un intérêt accru pour ce domaine, car ils reconnaissent les véritables atouts que possèdent ces remèdes naturels.

Il est également très important de préciser que les agents naturels à visée thérapeutique doivent avoir peu ou pas de toxicité, une efficacité avérée, être administrés oralement, avoir un mécanisme d'action connu, et se révéler à bas coût (64).

Parmi les nombreuses propriétés biologiques rapportées au safran, celles anti-cancérogènes sont d'un grand intérêt et sont intensivement étudiées par des expérimentations à la fois *in vitro* et *in vivo* récapitulées dans le tableau VII ci-dessous (29) :

Tableau VII : résumé des propriétés anti-carcinogènes attribuées au safran

Effets bénéfiques sur la santé	Safran et ses constituants testés	Modèles <i>in vitro</i> / <i>in vivo</i>	Observations	Références
<b>Fonction anti-cancer, anti - prolifération ou cytotoxicité sur les cellules tumorales</b>	Extrait éthanolique de safran	Cellules HeLa de carcinome épithélioïde du col utérin et cellules HepG2 de carcinome hépatocellulaire	Les valeurs d'IC 50 d'un extrait de safran contre HeLa et HepG2 sont respectivement de 800 et 950 µg/ml après 48 h. Discussion : l'induction d'apoptose du safran a été identifiée pour jouer un rôle important sur la mort des cellules HepG2 et HeLa. Effet cytotoxique dose (200 à 2000 µg/ml) et temps dépendant	Tavakkol-Afshari <i>et al.</i> (2008)
	Extrait éthanolique de safran, crocine, crocétine, safranal et picrocrocine	Cellules HeLa de carcinome épithélioïde	Les valeurs d'IC 50 contre HeLa sont de 2,3 mg/ml pour l'extrait éthanolique de safran, 3 mM pour la crocine, 0,8 mM pour le safranal et 3 mM pour la picrocrocine. La crocétine ne montre pas d'effet cytotoxique. Discussion : sur les quatre composants examinés, la crocine produit le meilleur effet inhibiteur supposition : crocine agit via ces deux gentobioses	Escibano <i>et al.</i> (1996)
	Crocine	Cellules HT-29 d'adénocarcinome de côlon humain et cellules DHD/K12-PROb d'adénocarcinome de côlon de rat	L'IC 50 de la crocine contre les cellules HT-29 est de 0,4 mM et de 1,0 mM contre les cellules DHD/K12-PROb Discussion : la crocine a un effet cytotoxique efficace) (augmentation significative du temps de survie + diminution taux de croissance de tumeur	Garcia-Olmo <i>et al.</i> (1999)
	Extrait de safran, safranal, picrocrocine	Cellules HeLa de carcinome épithélioïde	Les valeurs d'IC 50 pour l'extrait de safran, le safranal et la picrocrocine sont respectivement de 2,3 mg/ml, 0,8 mM et 3 mM	Escibano <i>et al.</i> (1996), Abdullaev (2002)
	Extrait de safran	Cellules MCF-7(modèle cellulaire pour étude sur cancer sein) de cancer de sein chez l'humain	200-2000 µg/ml d'extrait de safran inhibe la prolifération des cellules MCF-7 de manière temps et dose-dépendante. IC50= 400 +/- 18,5 µg/ml après 48h Discussion : Pas d'effets cytotoxiques sur cellules non-cancéreuses.	Mousavi <i>et al.</i> (2009)
	Crocétine, trans-crocine-4, et safranal	Cellules MCF-7 et cellules MDA-MB-231 de cancer de sein de l'Homme	La crocétine, la trans-crocine-4, et le safranal inhibent la prolifération des deux types de cellules cancéreuses. L'effet antiprolifératif est attribué aux crocines et indépendamment du degré de glycosylation.	Chyssanthi <i>et al.</i> (2007)

	Crocétine	Cellules RD de rhabdomyosarcome humain et cellules Vero de rein de singe vert d'Afrique	10, 15 et 20 µg/ml de crocétine démontre une cytotoxicité sélective contre les cellules malignes RD, avec moins d'effets sur les cellules normales Vero. Discussion : comparativement au traitement médicamenteux anticancéreux : la cisplatine.	Jagadeeswaran <i>et al.</i> (2000)
	Crocine et diglucosylcrocétine	Cellules de lymphome de souris	Crocine et diglucosylcrocétine inhibent l'expression de l'antigène de tumeur précoce chez les cellules infectées par adénovirus.	Molnar <i>et al.</i> (2000)
<b>Inhibition tumorale</b>	Crocine	Tumeur du côlon implantée chez des rats mâles et femelles BDIX	Effets significatifs sur les rats femelles à la concentration de 400 mg/kg de poids corporel par un ralentissement de la croissance de la tumeur ; pas d'effets sur les rats mâles. Discussion : la crocine augmente le temps de survie et diminue la croissance du cancer du côlon chez les rats femelles ; ceci a soulevé la possibilité que l'action antitumorale sélective de la crocine chez les rats femelles pourrait être modulée par certains facteurs hormonaux jusqu'à présent non identifiés.	Garcia-Olmo <i>et al.</i> (1999)
	Safran	Sarcome des tissus mous induit par MCA (20-méthylcholanthrene) injecté en sous-cutané chez souris albinos	L'administration orale de safran (100 mg/kg de poids corporel) pendant trente jours limite de 10 % l'incidence des tumeurs induites par le MCA comparé au 100% développant une tumeur chez le groupe contrôle (sans safran).	Salomi <i>et al.</i> (1991)
	Crocétine	Cellules NIH/3T3 de fibroblaste de souris	60 et 120 µM de crocétine inhibe l'activité enzymatique de la protéine kinase C (PKC) induite par TPA (12-O tetradecanoylphorbol-13-acetate) de 50 et 66%. Discussion : la crocétine est un inhibiteur efficace de la promotion de tumeur de peau causée par TPA chez les souris.	Wang <i>et al.</i> (1996)
<b>Déstabilisation de l'ADN</b> Mécanisme potentiel des propriétés anticarcinogénique du safran	Crocine, crocétine et diméthylcrocétine (DMC)	calcf thymus DNA (ct DNA) et oligonucleotides	L'interaction potentielle avec l'ADN se fait dans l'ordre crocétine>DMC>crocine Discussion : suggestion que le safran peut directement cibler les séquences d'ADN et moduler l'expression des gènes	Bathaie <i>et al.</i> (2007)

CI 50= concentration inhibitrice médiane = concentration d'un composé inhibant 50 % de l'effet observé.

Le safran peut également être un atout pour la protection du génome, de par ses effets antitoxiques. Ainsi, il peut être utilisé en traitement adjuvant des chimiothérapies, en limitant, par exemple, les effets toxiques du cyclophosphamide sur le foie et la vessie.

Des chercheurs ont constaté qu'un prétraitement à base d'extraits aqueux de safran (20, 40 et 80 mg/kg *per os*) réalisé sur des micronoyaux de moelle de souris, pendant cinq jours consécutifs, limitait la génotoxicité de l'uréthane, du cyclophosphamide, du cisplatine et de la mitomycine c (65). Le meilleur potentiel « antigénotoxique » est apporté par une association de plusieurs aromates tels que le safran, l'ail et le curcuma, laquelle s'est révélée plus efficace que les trois plantes prises isolément. D'autres études ont montré que la prise de safran pouvait limiter les effets néphrotoxiques induits par la gentamicine, et ceci de façon dose-dépendante (66) (2).

Différentes hypothèses ont été proposées concernant les modes d'actions du safran et de ses composants sur la prévention des cancers et son activité antitumorale :

- l'effet inhibiteur sur la synthèse d'ARN et d'ADN cellulaire, mais pas sur la synthèse des protéines ;
- l'effet inhibiteur sur les réactions en chaîne génératrices de radicaux libres ; la plupart des caroténoïdes sont liposolubles et peuvent agir en modulant la peroxydation lipidique et en piégeant les radicaux libres (rôle antioxydants)
- la conversion métabolique des caroténoïdes en rétinoïdes (les caroténoïdes sont des provitamines A transformés en vitamine A ou rétinol) ;
- l'interaction des caroténoïdes avec la topo-isomérase II, une enzyme qui régule l'enroulement de l'ADN et qui fait l'objet de nombreuses recherches (67).

Les preuves épidémiologiques indiquent qu'il existe une corrélation entre une alimentation riche en antioxydants et une incidence plus limitée de la morbidité et de la mortalité. Parmi les remèdes naturels, le safran et ses ingrédients (particulièrement ses caroténoïdes) possèdent des activités antitumorales et anti-cancérogènes tout en n'exerçant aucun effet cytotoxique sur les cellules saines.

En outre, les effets suppressifs du safran sont partiellement dus aux propriétés anti-inflammatoires de la crocine, du fait de son action d'inhibition de plusieurs cytokines et d'enzymes inflammatoires (51).

Toutes les données sur l'activité anticancéreuse proviennent d'étude sur animaux ou *in vitro*. Ainsi, bien que ces données soient encourageantes, des essais cliniques ont besoin d'être effectués afin d'aboutir à des conclusions définitives sur un usage éventuel du safran dans la prévention du cancer ou de son traitement.



## f. Antispasmodique et tonique digestif

Des vertus ont été attribuées au safran concernant le système gastro-intestinal et génital, en particulier celles de stimuler l'estomac, diminuer l'appétit, traiter les hémorroïdes, soigner les prolapsus de l'anus, limiter les fermentations intestinales, aider au traitement des aménorrhées, ou encore stimuler les menstruations, sans parler de son pouvoir abortif (40).

Sa saveur légèrement amère et aromatique est à l'origine de ses propriétés digestives et apéritives.

Le tableau VIII ci-dessous présenté sous forme d'une méta-analyse, fait part des principaux essais réalisés sur le safran, afin de prouver que l'utilisation de cette plante peut être intéressante dans les maladies digestives (29) :

Tableau VIII : principaux effet du safran sur le système digestif

Effets bénéfiques sur la santé	Safran et ses constituants testés	Modèle <i>in vitro</i> / <i>in vivo</i> ou sujets humains / animal	Observations	Références
<b>Prévention des désordres gastriques et de l'ulcère</b>	90 mg de safran en drogue brute = N-095	Wistar/ST rats	100 mg/kg de N-095 prévient des ulcères gastriques chez des rats mis sous conditions de stress (immersion dans l'eau)	Inoue <i>et al</i> (2005)
	Extrait éthanolique de safran	Rats mâles adultes Wistar	25, 100 ou 250 mg/kg d'extrait de safran prévient des lésions gastriques chez des rats diabétiques.	Kianbakht et Mozaffari (2009)
	Crocine	Rats mâles Kunming et Sprague Dawley et rats Wistar	12, 25 et 50 mg/kg de crocine prévient des dommages sur les muqueuses gastriques.	Xu <i>et al.</i> (2009)
<b>Amélioration de la digestion</b>	Extrait aqueux de safran	Rats Wistar	100 mg/kg de l'extrait aqueux de safran provoque une plus grande production d'acide gastrique et de pepsine	Nabavizadeh <i>et al.</i> (2009)
<b>Traitement du syndrome prémenstruel</b>	Extrait éthanolique de safran encapsulé	Femmes âgées de 20 à 45 ans avec des cycles menstruels réguliers et une expérience de symptômes prémenstruels (SPM) sur au moins les 6 derniers mois	Essai randomisé, en double aveugle et contre placebo ; supplémentation de 30 mg de safran encapsulé par jour (15 mg deux fois par jour : matin et soir) s'est montrée efficace dans le traitement de SPM chez les femmes	Agha-Hosseini <i>et al</i> (2008)

Dans la médecine traditionnelle orientale, le safran est utilisé communément dans le traitement des désordres gastriques. Une étude de 2009 faite par Kianbakht et Mozaffari met en avant ses effets sur des souris comme potentiel agent antiulcéreux. L'étude montre l'efficacité de trois différents traitements (extrait éthanolique de safran, crocine et safranal) et détermine que ces deux composants ainsi que l'extrait ont une activité anti-ulcéreuse similaire à l'oméprazole, un inhibiteur de la pompe à proton utilisé pour traiter les maladies ulcéreuses. Safran, crocine et safranal, de par leurs propriétés antioxydantes, réduisent les formations d'ulcère en prévenant les dommages au niveau de la muqueuse gastrique causés par l'indométacine (un anti-inflammatoire reconnu pour causer des ulcères), en augmentant le niveau de glutathion et en prévenant l'oxydation lipidique.

Une étude similaire par Xu et ses collaborateurs en 2009 montre la capacité de la crocine à prévenir des lésions stomachiques chez des rats traités par l'indométacine. Les résultats ont prouvé que la crocine prévient les atteintes sur la muqueuse gastrique alors que des détériorations ont été observées chez le groupe-témoin de rats traités par l'indométacine. L'étude a également confirmé l'inocuité de la crocine puisque les rats n'ont pas montré d'ulcération gastrique avec des doses de crocine plus élevées.

Une autre étude de 2005 conduite par Inoue et ses collègues montre les propriétés antiulcéreuses du N-095, un médicament proposant 90 mg de safran par dose quotidienne. Il a été attribué à N-095 de nombreux bénéfices chez les rats, dont l'amélioration de la cognition spatiale ainsi que l'augmentation du flux sanguin dans l'hippocampe. Des rongeurs sujets au stress ou traités avec un histaminique induisant des ulcères ont reçu du N-095 pendant trois jours ; les résultats ont indiqué que les ulcères liés au stress ou au traitement par des histaminiques ont été prévenus grâce au traitement avec le N-095. Cependant l'inhibition de l'ulcère ne peut pas être attribuée à la seule présence du safran dans ce médicament, puisqu'il contient aussi d'autres composants potentiellement actifs utilisés dans la médecine traditionnelle chinoise comme le ginseng, les racines de Polygala et le bois d'aloès.

Le safran peut aussi avoir des bénéfices sur la santé en améliorant la digestion. Une étude récente par Nabavizadeh et ses collègues atteste des bénéfices d'un extrait aqueux de safran sur la digestion. L'étude met en évidence la production d'acide gastrique et de pepsine chez des souris nourries avec du sel ou par 100 mg/kg de safran et découvre que celles traitées par du safran ont une production significativement plus élevée d'acide et de pepsine. Le safran peut activer l'oxyde nitrique synthase (NOS) qui améliore la libération d'histamine des entérocytes, augmentant les sécrétions gastriques et la sécrétion de

pepsine. Ces résultats mettant en avant la capacité du safran à améliorer la digestion des protéines avec l'avantage des conditions de pH faible facilitant la digestion.

Toutefois d'autres études seront nécessaires pour préciser l'impact de la production accrue d'acide gastrique sur l'ulcération (29).

En médecine traditionnelle, il est connu que le safran stimule les menstruations et il est utilisé comme emménagogue en cas d'aménorrhée. Il est également employé pour soulager les douleurs spasmodiques et pour stimuler l'avortement (40).

Le syndrome prémenstruel (SPM) est un désordre diagnosticable affectant jusqu'à 40 % des femmes en âge de procréer. Il est défini comme un groupe de désordres physiques et émotionnels affectant la seconde moitié du cycle menstruel. Grâce à une récente recherche mettant en évidence l'aptitude du safran à traiter la dépression modérée, celui-ci a été évoqué comme un moyen efficace pour alléger les symptômes émotionnels associés au SPM (68). Une étude récente d'Agha-Hosseini et ses collaborateurs a établi qu'un extrait de pétales de *Crocus sativus* réduit les symptômes du SPM chez les femmes. Deux groupes de femmes recevant en fonction soit 30 mg/jour de safran ou le placebo, ont été évalués pour les symptômes du SPM à l'aide du questionnaire de PDS (Premenstrual Daily Symptoms) et du score HAM-D. Les résultats montrent une amélioration significative dans les deux tests (PDS et HAM-D) ainsi qu'une amélioration des symptômes, si l'on compare au groupe placebo (29).

Ainsi, plus récemment en 2011, Fukli et ses collègues montrent, grâce à une étude faite avec trente-cinq femmes, que le fait de respirer du safran (extrait alcoolique de stigmates) pendant vingt minutes, à chaque phase du cycle, a pu changer quelques taux hormonaux. Il a été constaté une diminution du taux de cortisol et une augmentation du taux d'œstradiol dans les phases folliculaires et lutéale, et, par conséquent, une amélioration de l'état d'anxiété (69).

L'utilisation du safran à haute dose (supérieure à 10 g) pour induire l'avortement a été décrite depuis longtemps. Ce traitement est dangereux ; il peut avoir des effets secondaires comme des vomissements, des écoulements sanguins utérins, des hématuries, des saignements des muqueuses gastro-intestinales, des vertiges, jusqu'à entraîner la mort. Nous aborderons cette propriété abortive lors d'une sous-partie ultérieure abordant la toxicité du safran (40).

### **g. Anti-inflammatoire, antalgique, analgésique**

Toute douleur, qu'elle soit aigue ou chronique, périphérique ou centrale, provient de l'inflammation et plus particulièrement des réponses inflammatoires. Les lésions tissulaires sont associées à la libération de plusieurs médiateurs de l'inflammation tels que les amines vasoactives (histamine, sérotonine), les cytokines (interleukines), la bradykinine, les dérivés de l'acide arachidonique (prostaglandines, leucotriènes) qui provoquent la sensibilisation ou l'activation des récepteurs nociceptifs périphériques.

La sensibilisation des nocicepteurs afférents est un dénominateur commun à toutes les sortes de douleur inflammatoire que cela mène à un état d'hyperalgésie et/ou d'allodynie (survenue d'une douleur déclenchée par un stimulus qui est normalement indolore), mieux décrit dans les modèles animaux comme une hypernociception. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont les médicaments les plus couramment utilisés dans les maladies inflammatoires, puisqu'ils sont efficaces dans la gestion de la douleur, de la fièvre, de la rougeur et de l'œdème résultant de la libération des médiateurs inflammatoires. A cause des effets pervers significatifs des AINS (digestifs, allergiques, néphrotoxiques, etc.), un grand intérêt est porté aux composés naturels tels que les compléments alimentaires et les remèdes de phytothérapie employés pendant des siècles pour réduire la douleur et l'inflammation (70).

En effet, le safran a longtemps fait partie des remèdes traditionnels pour son action en tant qu'anti-inflammatoire et analgésique ; il a soigné les otites, les douleurs anales, la goutte, les gonflements, les douleurs dentaires. Des extraits et des teintures de safran ont été employés pour soigner la fièvre, les blessures, les douleurs lombaires, les abcès et les gingivites ainsi que les douleurs liées à l'éruption des premières dents chez les nourrissons (40).

Plusieurs études ont cherché à évaluer l'activité antinociceptive et anti-inflammatoire des extraits de safran chez les souris.

L'une d'entre elles a porté sur des extraits macérés aqueux et alcooliques de stigmates et de pétales de *Crocus sativus L.* L'activité antinociceptive a été examinée en utilisant le test à la plaque chauffante et le *writhing test* (ou test de contorsion). Le *writhing test* étant une méthode chimique adoptée pour induire des douleurs d'origine périphérique chez les souris, par l'injection de composés irritants comme la phénylquinone ou l'acide acétique. Les produits irritants entraînent ainsi des lésions en produisant des douleurs intenses, sévères. Des signaux sont ainsi transmis au système nerveux central en réponse à la douleur causée par l'irritation, d'où la libération de médiateurs de l'inflammation. Il s'agit donc d'un test réflexe qui induit un tortillement en réponse à la douleur (71).

L'influence des extraits de *Crocus sativus* sur l'inflammation aiguë a été analysée en utilisant du xylène qui a induit un œdème de l'oreille chez la souris tandis que l'activité de ces extraits sur l'inflammation chronique a été évaluée par l'œdème dans la patte du rat causé par le formaldéhyde.

Dans les tests à la plaque chauffante ou test de sensibilité à la chaleur, mesurant le temps mis par l'animal pour retirer une patte posée sur une surface légèrement chaude, l'injection intrapéritonéale faite avec ces deux extraits n'a pas montré une activité antinociceptive significative chez la souris.

Ces derniers ont entraîné une activité antinociceptive contre le tortillement réflexe induit par l'acide acétique (*writhing test*), effet qui n'a pu être partiellement empêché par la naloxone. Par contre, la naloxone a complètement bloqué l'activité antinociceptive de la morphine, drogue de référence.

Seuls les extraits de stigmates ont eu un impact faible à modéré contre l'inflammation aiguë. Dans l'inflammation chronique, les extraits aqueux et alcooliques des stigmates ainsi que l'extrait alcoolique de pétales, ont généré des effets anti-inflammatoires.

Ainsi, les chercheurs ont-ils pu conclure que les extraits aqueux et alcoolique de stigmates et de pétales de safran possèdent une activité antinociceptive et anti-inflammatoire que ce soit pour des douleurs aiguës ou chroniques (72).

Une autre étude plus récente a comparé les effets, chez des rats souffrant d'inflammation locale, de la crocine, du safranal et du diclofenac. L'inflammation locale a été induite par l'injection sous-cutanée de carraghénane. Le carraghénane est un polysaccharide issu d'algues rouges, utilisé comme additif alimentaire mais pouvant conduire à une toxicité gastro-intestinale. Il est utilisé ici pour produire un œdème local causant ainsi une exacerbation de la sensibilité des stimuli thermique et mécanique, connue sous le nom d'hyperalgésie.

Le gonflement de la patte a été mesuré avant et après l'injection de carraghénane. Des réponses inflammatoires à la douleur, comprenant l'allodynie froide, l'allodynie mécanique et l'hyperalgésie ont été évaluées en utilisant le spray d'acétone (pour l'allodynie froide) et le test de filament de Von Frey (pour l'allodynie mécanique et l'hyperalgésie). Le test de filament de Von Frey permet de mesurer le seuil de retrait de la patte. En d'autres termes, il permet d'observer à partir de quelle force le retrait réflexe de la patte va avoir lieu et ainsi voir à partir de quelle force le stimulus est nociceptif suite à l'injection de carraghénanes.

Par ailleurs, le nombre de neutrophiles dans la zone inflammatoire a été compté six heures et trente minutes après l'injection de carraghénanes.

Les résultats de cette étude ont montré que le carraghénane a produit un œdème, une allodynie froide, une allodynie mécanique ainsi qu'une hyperalgésie et a causé l'infiltration de neutrophiles dans des tissus de la patte. La crocine aux doses de 25, 50 et 100 mg/kg, le safranal aux doses de 0,5, 1 et 2 mg/kg et le diclofénac (utilisé comme drogue de référence) à une dose de 10 mg/kg ont atténué l'œdème, supprimé les réponses inflammatoires à la douleur et diminué le nombre de neutrophiles (infiltrés dans les tissus de la jambe).

On a conclu que la crocine, le safranal et le diclofénac présentent des activités anti-inflammatoires et anti-nociceptives dans la douleur et l'inflammation locale causées par les carraghénanes. Les effets anti-inflammatoires et antinociceptifs de la crocine et du safranal sont les mêmes que ceux du diclofénac (certainement de par l'inhibition de la cyclooxygénase) (70).

#### **h. Régulateur de satiété**

Le grignotage est une des habitudes alimentaires difficiles à contrôler, prédisposant aux gains de poids et, par conséquent, à l'obésité et aux complications métaboliques qui s'ensuivent (les dyslipidémies, le diabète non insulino-dépendant, les désordres circulatoires, l'hypertension, les maladies rénales chroniques, etc.). Il affecte principalement la population féminine et est fréquemment associé au stress.

Ainsi, des chercheurs ont-ils présumé que la supplémentation orale avec Satiereal®, un complément alimentaire ayant fait l'objet d'un brevet français (Inoreal Ltd, Plerin, France) se composant d'un extrait de stigmates séchés de *Crocus sativus*, peut réduire le grignotage et augmenter la satiété de par son action sur l'humeur, et ainsi contribuer à la perte de poids.

Soixante femmes âgées entre vingt-cinq et quarante-cinq ans, en bonne santé et avec un surpoids léger (IMC compris entre 25 et 28) ont participé à une étude randomisée, en double aveugle et contre placebo, évaluant l'efficacité de la supplémentation de Satiereal® sur les changements de poids corporel, ceci sur une période de huit semaines.

La fréquence de grignotage a été évaluée par l'auto-enregistrement quotidien des épisodes par les sujets, ceci dans un journal intime de nutrition. Deux fois par jour, les sujets ont consommé une capsule de Satiereal® (31 ont pris 176,5mg d'extrait par jour) ou un placebo

(n=29). L'apport calorique a été laissé sans restriction pendant l'étude. Au démarrage, les deux groupes étaient homogènes pour l'âge, le poids corporel, et la fréquence de grignotage.

Satiéreal® a entraîné une réduction de poids corporel sensiblement plus grande qu'avec la prise de placebo après huit semaines ( $P < 0,01$ ) : il a réduit le poids corporel d'environ un kilogramme après huit semaines. La fréquence moyenne de grignotage a été sensiblement diminuée dans le groupe Satiéreal par rapport au placebo ( $P < 0,05$ ). D'autres dimensions et signes anthropométriques sont demeurés presque inchangés dans les deux groupes (la taille, les hanches et les circonférences des chevilles). Il a été rapporté fort peu d'incidents dommageables lors de cet essai (quelques retentissements sur le système digestif ont été notifiés comme des nausées, diarrhées et reflux mais les signes vitaux tels que la tension artérielle et la fréquence cardiaque sont restés inchangés). Cela suggère ainsi une bonne tolérance au Satiéreal® et une utilisation sûre au-delà de plusieurs mois.

Les résultats indiquent que la consommation de Satiéreal® produit une réduction du grignotage et crée un effet satiétogène qui pourrait contribuer à la perte de poids. La combinaison d'un régime alimentaire approprié à la supplémentation de Satiéreal® pourrait ainsi aider des sujets préoccupés par leur poids en atteignant ainsi leur objectif (73).

Nous savons qu'un état de stress, d'anxiété ou de déprime est souvent associé à une perturbation des comportements alimentaires, et comme vu précédemment, grâce aux propriétés antidépressives et anxiolytiques attribuées au safran, on peut probablement expliquer les résultats de cette étude par une action centrale du safran sur les neurotransmetteurs comme une modulation des voies de la noradrénaline et de la dopamine, ainsi que l'inhibition sélective de la recapture de la sérotonine.

Cependant, on ne peut exclure que l'extrait de safran n'ait pas également un effet périphérique au niveau du tractus digestif.

#### **i. Activité sur le métabolisme des triglycérides, du cholestérol et des sucres.**

Les maladies cardio-vasculaires sont considérées comme l'une des causes majeures de mortalité non seulement dans les pays en voie de développement comme dans les pays développés. Bien qu'on ne doive jamais s'aviser de traiter des pathologies telles que les maladies cardio-vasculaires seulement avec la phytothérapie, le bénéfice apporté par l'association de plantes à la médecine moderne ne peut être ignoré. Le safran, de par ses propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires (cf paragraphes précédents), a tout à fait sa

place dans la prévention des maladies cardio-vasculaires via une régulation des lipides et des sucres.

- Action au niveau des graisses et du cholestérol

L'hyperlipidémie est un facteur de risque important impliqué dans l'initiation et la progression des lésions athéromateuses et par conséquent des complications cardiovasculaires. L'effet bénéfique d'une baisse du taux de cholestérol dans la prévention des maladies coronaires a bien été établi.

Actuellement, la recherche de nouvelles drogues capables de réguler et de réduire les taux de cholestérol sanguin et de triglycéride est en plein boom, avec de nombreux rapports indiquant une activité remarquable des agents naturels. Les produits issus des plantes sont considérés comme moins toxiques et provoquant moins d'effets indésirables que les agents de synthèse (statines et autres). De même il est certain que les régimes riches en légumes et fruits réduisent l'incidence des maladies cardio-vasculaires. En raison de l'utilisation grandissante de la phytothérapie par le grand public et de l'intérêt accru que lui portent certains médecins, il est impératif d'encourager la recherche pour valider leurs activités biologiques en se basant sur des techniques scientifiques modernes (74).

Le safran a été considéré comme une aide pour baisser le taux de cholestérol et conserver ainsi un bon niveau physiologique. De par ses propriétés antioxydantes, le safran est utile au maintien en bonne santé des artères et des vaisseaux sanguins. Les personnes vivant dans des pays méditerranéens où l'utilisation du safran est courante (corrélée à d'autres facteurs...) sont moins affectées par les maladies cardio-vasculaires. Le safran peut être l'un des meilleurs suppléments pour la santé cardiaque, de par ses propriétés anti-inflammatoires et grâce à ses bénéfices en termes de diminution du cholestérol.

Un essai clinique mené par le département de médecine de Téhéran, en Iran, et le Centre de recherche sur les drogues indigènes a confirmé les effets positifs du safran sur les maladies cardiovasculaires.

L'étude impliquait vingt participants dont dix souffrant d'une maladie cardiaque. Selon le journal indien des sciences médicales, tous les participants ont vu leur état de santé s'améliorer, mais les progrès ont été plus marqués chez ceux présentant des maladies cardiovasculaires. En raison de la présence de crocétine, le safran aide indirectement à réduire le taux de cholestérol dans le sang et ainsi la sévérité de l'athérosclérose, réduisant le risque d'une crise cardiaque (75).



En 2005, Zheng et ses collaborateurs ont administré de la crocétine à des lapins afin de déterminer ses effets sur le développement de l'athérosclérose. Les auteurs ont donné aléatoirement à des lapins blancs de Nouvelle-Zélande trois régimes différents sur une période de huit semaines : un régime standard, un régime riche en graisses HLD (HLD pour *High Lipid Diet*), et un régime riche en graisse associé à une prise de crocétine. Le groupe HLD a développé une hypercholestérolémie et de l'athérosclérose, alors que le groupe supplémenté en crocétine a vu diminuer les effets négatifs sur la santé d'un régime à haut pourcentage lipidique. Les résultats n'ont pas pu montrer une différence significative entre les niveaux plasmatiques de lipides (lipides totaux, HDL, LDL) entre le groupe HLD et le groupe crocétine, mais ils ont décelé une diminution significative des dépôts de cholestérol dans l'aorte, des plaques d'athérome, du nombre de cellules spumeuses et de celui des lésions athérosclérosiques dans le groupe crocétine. Ces résultats suggèrent que l'activation du facteur nucléaire kappa B (NF-kappaB) dans l'aorte est freinée par des antioxydants tels que la crocétine qui diminue à son tour l'expression du VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1) (29).

En 2006, une étude a été menée par Sheng et ses collègues afin d'établir un lien entre la crocine et l'amélioration des perturbations lipidiques. Sur une période de dix jours, on a administré de la crocine à des rats. Un groupe en a reçu 25 mg/kg/jour, un autre 50 mg/kg/jour et le troisième groupe 100 mg/kg/jour. On a observé une réduction significative des niveaux sériques de triglycérides, de cholestérol total, de LDL-c et de VLDL-c de façon dose dépendante. On a trouvé aussi une augmentation significative de l'excrétion fécale des graisses et du cholestérol dans le groupe à 100 mg/kg/jour. L'effet hypolipémiant de la crocine serait attribué à l'inhibition d'une lipase pancréatique, limitant ainsi l'absorption des graisses et du cholestérol (29).

En conclusion, le safran aide à réduire la survenue de maladies cardio-vasculaires ainsi que ses complications en renforçant le système circulatoire, en limitant la formation de plaques d'athéromes.

- Effet sur la glycémie et la résistance à l'insuline

La cause importante des complications diabétiques est l'augmentation du niveau de la glycémie, qui a comme conséquence – outre la glycation des protéines – un changement conformationnel des protéines entraînant ainsi un défaut de fonctionnement. On a donc procédé à des tentatives, qui ont été faites pharmacologiquement, pour empêcher ou ralentir la glycation des protéines et ainsi contrôler la pathogénicité de la maladie. Durant ces deux dernières décennies, le safran et ses principaux constituants ont suscité un intérêt tout

particulier de la part des chercheurs en raison de leurs propriétés biologiques et cliniques telles que l'activité antioxydante, les effets sur les lipides et aussi sur les glucides (76).

Des études ont révélé l'aptitude de la crocétine à réduire la résistance à l'insuline chez des rats mâles albinos de variété Wistar. Voici le résultat de deux études menées par Xi et ses collègues :

- dans l'étude de 2005, de la dexaméthasone (un glucocorticoïde qui contribue à une résistance à l'insuline) a été administrée à des rats tandis qu'un autre groupe a reçu de la dexaméthasone associée à la crocétine, ceci sur une période de six semaines ; ces chercheurs ont pu ainsi mettre en évidence que la crocétine (40 mg/kg) empêche l'insulinorésistance induite par la dexaméthasone ;
- l'étude de 2007 compare un groupe de rats nourris au fructose à un groupe de rats recevant le même régime mais associé à la crocétine (40 mg/kg) ; il en résulte que la crocétine améliore la sensibilité à l'insuline chez des rats nourris au fructose via une normalisation de la synthèse et de l'expression de l'adiponectine (adipocytokine), du TNF-alpha et de la leptine, substances sécrétées par les adipocytes et qui sont directement en lien avec l'apparition de résistance à l'insuline. L'utilisation de crocétine à haute dose (40 mg/kg) permet de contrecarrer le développement de résistance à l'insuline en évitant l'hyperinsulinémie compensatrice ; en effet, elle limite les dyslipidémies par le maintien dans les normes des valeurs d'acides gras libres, des triglycérides, du LDL-c et elle évite l'hypertension induite par un régime supplémenté en fructose (29).

Daryoush et ses collègues, dans une étude plus récente, datant de 2009, ont également montré le lien entre le safran et la normalisation de la glycémie. Ils ont administré un extrait éthanolique de stigmates de crocus par voie orale et en intrapéritonéale, ceci à des doses différentes (20, 40, 80 mg/kg) à des rats diabétiques. Ils ont pu mettre en évidence une diminution significative des taux plasmatiques de glucose avec un effet d'autant plus efficace, après administration intrapéritonéale répétée ainsi qu'une normalisation marquée des niveaux de glucose sanguin chez ces animaux au bout des deux semaines de traitement (77).

Ainsi les études rapportées dans ce paragraphe consacré aux maladies cardiovasculaires ont montré que la crocétine et la crocine peuvent minorer les effets négatifs sur la santé liés à l'athérosclérose et les maladies qui en découlent telles que l'hyperlipidémie, l'hypercholestérolémie, l'hypertriglycéridémie, l'hypertension, l'hyperinsulinémie et l'insulinorésistance.

## 2. Toxicité

« *Tout est poison, rien n'est poison, seule la dose fait le poison* ».

Le safran ne s'écarte pas de la règle édictée par Paracelse, médecin du XVI<sup>e</sup> siècle, mais il faudra en absorber une grande quantité (20g/kg de poids) pour voir ses effets s'inverser et ainsi devenir toxique. Vu le prix de l'épice, l'intoxication est peu probable, d'autant que la quantité utilisée dans la consommation alimentaire quotidienne ainsi que la dose requise pour obtenir les bénéfices sur la santé sont largement inférieures à la dose provoquant des effets secondaires (18).

Diderot rejoignait l'idée de Paracelse, en citant dans l'encyclopédie : « *les qualités pernicieuses du safran n'ont pas été moins observées que ses vertus. Ce qu'on a dit de plus sage, c'est qu'il fallait user de ce remède modérément et à propos.* » (78)

Les rapports sur la toxicologie et la sécurité concernant l'épice sont assez confus. Les doses quotidiennes jusqu'à 1,5 g de poudre sont vraisemblablement sans danger. Puisque la dose avérée efficace dans les essais menés sur la dépression correspond approximativement à 30 mg de safran, il y a une grande marge de sécurité.

Des effets toxiques sont rapportés à partir de 5 g, avec une dose semi-létale DL50 (dose provoquant 50% de mortalité dans la population étudiée, pendant un temps donné, par administration unique) d'approximativement 20,7 g/kg de poids vif (64). Par comparaison, la dose semi-létale du sel de table sur le rat, par voie orale est de 3,3 g/kg (79).

Il semble qu'à des doses de plus de 10 g, le safran peut induire l'avortement avec des effets secondaires comprenant un appétit diminué, un état de somnolence, des nausées et des vomissements, des hémorragies utérines, des hématuries, des épistaxis, des saignements de la muqueuse gastro-intestinale et des vertiges. Le tissu conjonctif, la peau et les muqueuses peuvent se colorer en jaune et imiter ainsi un ictère.

Des descriptions d'effets secondaires sont en grande partie exposées dans une littérature plus ancienne (avant 1925). Selon ces sources, des nausées ont été observées pour des doses comprises entre 1,2 et 2 g suivies de vomissements, de diarrhées et de saignements. Apparemment, il n'y avait aucune corrélation entre la posologie et les effets secondaires. Dans certains cas, l'ingestion quotidienne de 4 g de safran pendant plusieurs jours n'a pas causé de désagréments, même chez les femmes enceintes, tandis que cette même dose a été spécifiée comme mortelle dans d'autres cas. Cette anomalie étonnante ne serait pas due au safran mais plutôt à une substitution telle que le « safran des prés », *Colchicum autumnale*. De plus, de nombreux cas similaires ont été signalés en Allemagne, où le safran

n'est pas une culture typique, tandis que le colchique d'automne est relativement abondant. Le colchique d'automne, également surnommé « safran bâtard » se distingue de *Crocus sativus* de par ses styles blanchâtres et ses six étamines. Toutes les parties de cette plante sont toxiques.



Figure 40 : risque de confusion du safran à gauche avec à droite le colchique d'automne, très toxique (80)

Comparé aux essais humains, les études *in vivo* chez les animaux indiquent une toxicité très basse voire même inexistante du safran et de ses extraits.

Dans seulement de très rares cas, l'extrait de safran est la cause de réactions allergiques (29) (81).

# VI. Emplois du safran

## 1. Usages traditionnels

Depuis plus de 3 000 ans, le safran est considéré comme une panacée, selon les médecines ayurvédiques, mongoles, chinoises, égyptiennes, grecques et arabes.

Les premiers écrits médicaux remontent au temps de l'antiquité égyptienne, vers 1550 avant J.-C. par le biais du papyrus d'Ebers. Ce traité, répertoriant plus de sept-cent substances tirées du règne végétal, en fait ainsi le socle de la pharmacopée égyptienne. Les vertus attribuées au safran y étaient déjà inventoriées notamment pour ses effets stimulants, euphorisants, digestifs et antispasmodiques (7).



Figure 41 : une page du papyrus d'Ebers (82)

Au cours des siècles suivants, les grands médecins et pharmacologues, que sont Hippocrate (IV<sup>e</sup> siècle avant notre ère), Dioscoride (I<sup>er</sup> siècle), Avicenne (X<sup>e</sup> siècle), ont continué à énumérer les vertus du safran.

Le safran faisait partie des ingrédients majeurs de la thériaque, authentique panacée jouant le rôle d'antidote universel. Il est bon de rappeler l'histoire de ce célèbre contrepoison.

Au I<sup>er</sup> siècle avant J.-C., le roi Mithridate VI expérimente un remède contre l'empoisonnement : « *l'antidotum mithridaticum* », à base d'une cinquantaine de plantes. Un siècle plus tard, Andromaque, le médecin de Néron, l'enrichit en substances supplémentaires. Au cours des siècles suivants, la thériaque passe de cinquante-deux composants à cent-quarante-quatre. Elle se préparait en séances publiques solennelles afin

d'en vérifier son authenticité et elle fut mentionnée dans le Codex français jusqu'en 1884, étant ainsi consommée jusqu'à la fin du XIX<sup>e</sup> siècle (1).



Figure 42 : vase à thériaque (83)

En médecine traditionnelle, cette drogue végétale est utilisée principalement comme antispasmodique en cas de quinte de toux et de dysménorrhées. La dose journalière est établie entre 0,5 g et 1 g de poudre (15).

Le « traité de matière médicale » écrit par Etienne-François Geoffroy (1672-1731), médecin et apothicaire énumère les propriétés du safran en ces termes : « *il est apéritif, digestif, résolutif et un peu astringent : il atténue la masse du sang, il récrée les esprits ; c'est pourquoi on l'appelle cordial, et on le prescrit dans la syncope, la palpitation, et contre les poisons. Il fortifie l'estomac, il aide la digestion : il délivre les poumons d'une pituite trop épaisse, il adoucit la férocité âcre et irritante ; il apaise la toux ; c'est pourquoi quelques-uns l'appellent l'âme des poumons : et on l'emploie heureusement dans l'asthme et la phtisie. Il lève les obstructions du foie, il guérit la jaunisse, il remédie à plusieurs maladies de la matrice, il provoque les mois ; il aide d'une manière spécifique l'accouchement difficile, en faisant sortir le fœtus* ». (84)

Voici quelques formes galéniques dans lesquelles le safran entré de toutes pièces ; elles étaient couramment dispensées en officine au XIX<sup>e</sup> siècle. Aujourd'hui leur usage est tombé en désuétude (10).

- Poudre de safran : obtenue par trituration de safran dans un mortier et dispensée ensuite à l'officine à la dose de 20 à 50 cg.
- Pilule de safran : administrée à la même dose que la poudre.
- Electuaire de safran composé, également nommé « confection d'hyacinthe », il s'agissait d'un remède employé comme vermifuge et contre les maux de ventre, et

contenait un mélange de safran et d'absorbants (tel le minéral hyacinthe ou la terre sigillée).

- Potion aromatique contenant de l'électuaire de safran, de l'alcoolat de cannelle, de l'eau de fleur d'oranger, de l'eau de menthe poivrée ainsi que du sirop d'œillet.

A la même époque, d'autres médicaments étaient pris par voie interne et ne renfermaient que les principes solubles du safran ; ces médicaments étaient ainsi très actifs comprenant les principes solubles du safran qui étaient au préalable dissous dans des véhicules tels que l'eau, l'alcool ou le vin. Nous pouvons mentionner (10) :

- Infusion de safran : deux grammes de safran étaient infusés dans un litre d'eau pendant une heure. Cet usage était fréquemment employé.

Le safran pris en infusion, dans la médecine traditionnelle était surtout apprécié pour sa qualité d'emménagogue mais également pour son action dans les troubles d'ordre digestif comme les coliques intestinales (85). On pouvait aussi y voir ajouter du thé vert, de la camomille ou des fleurs de tilleul.

A l'heure actuelle, il n'est pas rare de consommer les stigmates de *Crocus sativus* en tisane. La concentration usuelle est comprise entre 0,5 g à 1 g par litre d'eau et l'infusion opère en une quinzaine de minutes. Cependant, au vu de son prix élevé, le safran est souvent incorporé en quantité infime à des préparations contenant d'autres plantes, telles que la marjolaine, la passiflore, la mélisse, des pétales de fleurs d'oranger, dans un but de renforcer l'action positive existant sur le stress et l'apaisement.

- Teinture de safran : Elle était préparée en faisant macérer pendant une dizaine de jours dix grammes de safran dans 100 mL d'alcool à 80°. C'était un excellent stomachique.
- Extrait de safran : très peu utilisé, et se préparant via l'évaporation de la teinture alcoolique afin d'obtenir 5 % d'extrait sec.

Le safran entre également dans la composition de plusieurs remèdes traditionnels de grande renommée. Voici plusieurs exemples de préparations célèbres (3) :

- L'alcoolat de Garrus (inscrit au Codex jusqu'en 1949) :
  - Myrrhe, 2 g
  - Aloès, 5 g
  - Clous de girofle, 5 g
  - **Safran incisé**, 5 g
  - Noix de muscade, 10 g
  - Cannelle, 20 g
  - Eau distillée, 1 000 g
  - Alcool à 80°, 5 000 g

Tous ces ingrédients macéraient pendant quatre jours avant d'être filtrés (86).

- L'élixir de Garrus (inscrit au Codex jusqu'en 1949), il s'agit d'un sirop obtenu à partir de l'alcoolat décrit ci-dessus, enrichi en safran.
  - Alcoolat de Garrus, 1 000 g
  - **Safran**, 0,5 g
  - Vanille bourbon, 1 g
  - Capillaire du Canada, 20 g
  - Eau distillée bouillante, 500 g
  - Eau distillée de fleur d'oranger, 200 g
  - Sucre blanc, 1 000 g

Cette préparation avait comme propriété principale d'être stomachique (86).

- L'élixir antiseptique de Chaussier (inscrit au Codex jusqu'en 1818), défini en 1544 et autrefois employé pour traiter le typhus.
  - **Safran**, 2 g
  - Cannelle, 12 g
  - Cascarille, 15 g
  - Quinquina, 60 g
  - Sucre blanc, 150 g
  - Vin Muscat, 500 g
  - Alcool, 500 g
  - Ether sulfurique, 6 g

Le procédé était de faire macérer le tout pendant 2 jours dans du vin de Muscat et de l'alcool pour ensuite décanter et ajouter *in fine* l'éther sulfurique (87).



- L'élixir antibilieux d'Etienne (élixir purgatif) : usage désuet mais autrefois employé pour faciliter les évacuations intestinales (88).
  - Ecorce de sureau, 10 g
  - **Safran**, 10 g
  - Ipécacuanha, 25 g
  - Scammonée, 45 g
  - Rhubarbe, 50 g
  - Jalap, 150 g
  - Sirop de rose, 1,5 L
  - Eau-de-vie, 2 L
  
- Le laudanum de Sydenham, également appelé teinture d'opium safranée, élaboré en 1670 par le médecin anglais Thomas Sydenham. Cette préparation a figuré dans la pharmacopée française de la première édition (*pharmacopoea gallica*) de 1818 jusqu'à la IX<sup>e</sup> édition de 1976. Cette formule était inscrite au tableau B, dans lequel figure les stupéfiants.
  - Huile essentielle de girofle, 1 g
  - Huile essentielle de cannelle de Ceylan, 1 g
  - **Safran incisé**, 50 g
  - Poudre d'opium, 110 g
  - Alcool à 30°, 920 g

Les substances sont mises à macérer en vase clos pendant dix jours (86).

Il s'agit en fait d'une teinture d'opium (environ 10 % d'opium pour 90 % d'alcool) dans laquelle est ajoutée du safran pour ses propriétés colorantes et aromatisantes afin de masquer l'odeur vireuse de l'opium. Cette préparation possédant des propriétés calmantes était employée comme sédatif de la douleur, en particulier dans les douleurs spasmodiques, la crise de goutte ou la diarrhée.

Enfin, le safran est présent dans la composition de l'Elixir du Suédois, aux propriétés dépuratives et toniques, ainsi que dans divers sirops (18).

Le safran s'utilisait également par voie externe ; en effet, il entrait dans la composition d'emplâtres, remèdes de consistance solide, se ramollissant à la chaleur, et laissés en contact prolongé avec la peau. Nous pouvons citer à titre indicatif :

- L'emplâtre mercuriel dit emplâtre de Vigo (10) :
  - Emplâtre simple, 2000 g
  - Cire jaune, 100 g
  - Poix résine, 100 g
  - Encens pulvérisé, 30 g
  - Gomme ammoniac pulvérisée, 30 g
  - Bdellium pulvérisé, 30 g
  - Myrrhe pulvérisée, 30 g
  - **Safran pulvérisé**, 20 g
  - Mercure, 600 g
  - Térébenthine, 100 g
  - Styrax liquide Purifié, 300 g
  - Essence de lavande, 10 g

L'emplâtre s'appliquait en couche mince lors d'une variole débutante ou lors d'ulcérations phagédéniques (ulcération circulaire au niveau de la peau des membres inférieurs due à la pénétration de diverses bactéries au niveau des plaies).

Pour recouvrir de plus grandes surfaces, on pouvait avoir recours au sparadrap de Vigo, composé de 500 g d'emplâtre de Vigo mélangé à 30 g de térébenthine et à 5 g de résine élémi. Ce sparadrap était employé pour combattre les manifestations cutanéomuqueuses de la syphilis (10).

## 2. Usages pharmaceutiques actuels

Dans la pharmacopée d'aujourd'hui, le safran est quasiment absent. Il demeure cependant en usage externe pour soulager les douleurs liées aux éruptions dentaires chez les enfants. Ainsi figure-t-il dans les cahiers de l'Agence n°3 (1998) : « traditionnellement utilisé chez l'enfant dans les poussées dentaires douloureuses ».

Un sirop de dentition a encore une place importante aujourd'hui. Il a été élaboré par le docteur Delabarre dans les années 1850 (89). Ce docteur a en fait systématisé une pratique habituelle des nourrices consistant à frotter les gencives des bébés avec des stigmates de safran cultivé. L'objectif était d'éviter qu'elles ne soient mordues par les bébés en proie à des douleurs engendrées par les poussées dentaires précoces. A noter qu'au Maroc on s'en sert dans ce même but, en enduisant une bague en or de safran et de miel pour la frotter ensuite doucement sur la gencive du bébé, remède connu pour être antiseptique et antalgique (7).

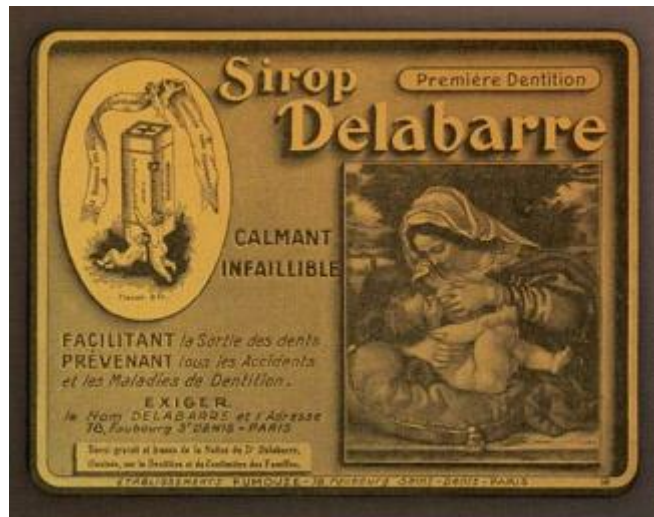


Figure 43 : sirop Delabarre (90)

Aujourd'hui il existe deux spécialités Delabarre® : une solution gingivale et un gel gingival.

- Gel gingival DELABARRE® (laboratoire Fumouze), ayant pour indication thérapeutique le traitement symptomatique des douleurs liées à la poussée dentaire. La posologie est de deux à quatre applications par jour sur la gencive douloureuse en massant doucement avec le doigt propre, pendant deux à trois minutes.

Composition :

- substance active : extrait aqueux mou de pulpe de tamarin : 2,4 g pour 100 g de gel gingival ;
- excipients/autres composants : teinture de safran, saccharine, acide sorbique, parahydroxybenzoate de méthyle (E 218), parahydroxybenzoate de propyle (E 216), glycérol, hydroxyéthylcellulose (Natrosol H 250), eau purifiée.

Présenté dans un tube en aluminium de 20 g (91).



Figure 44 : gel gingival Delabarre, tube de 20 g

- Solution gingivale DELABARRE® (Laboratoire Fumouze): ayant pour indication le traitement symptomatique des douleurs liées à la poussée dentaire. La posologie est la même que pour le gel, c'est-à-dire de deux à quatre applications par jour sur la gencive douloureuse en massant doucement avec le doigt propre, pendant deux à trois minutes.

Composition :

- substance active : extrait aqueux mou de pulpe de tamarin : 2,4 g pour 100 g de solution gingivale ;
- excipients : teinture de safran, saccharose, glycérol, eau purifiée

L'extrait aqueux mou de pulpe de tamarin (60 %) et de la teinture de safran (40 %) sont sous forme d'extrait mou de tamarin - safran (4 g)

Conditionné dans un flacon en verre incolore de contenance 15 ml (92) .



Figure 45 : Solution gingivale Delabarre, flacon de 15 ml

*Crocus sativus* entre aussi dans la composition de Pansoral premières dents® (laboratoire Pierre Fabre), au côté de la camomille et la guimauve, deux plantes connues pour leurs propriétés adoucissantes et apaisantes.

### a. Homéopathie

Le safran peut être utilisé en homéopathie, suivant le principe des dilutions hahnemanniennes, établi par le docteur Hahnemann à partir du XIX<sup>e</sup> siècle, et des dilutions korsakoviennes. On peut retrouver *Crocus sativus* dans les rayonnages de pharmacie,

conditionné en teinture mère ou en tube granule et dose globule de la 2<sup>e</sup> dilution centésimale (2CH) à la trentième dilution centésimale (30CH) ainsi qu'en dilution korsakovienne 6 K, 12 K, 30 K, 200 K, 1 000 K et 10 000 K. Cependant, le médicament *Crocus sativus* est remboursable par la Sécurité sociale à 30 %, uniquement en dilutions hahnemaniennes (CH et DH).

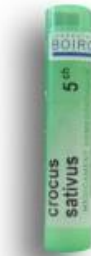


Figure 46 : tube granule Crocus sativus 5CH

Le safran a fait l'objet d'une monographie à la pharmacopée française jusqu'à la X<sup>e</sup> édition pour les préparations homéopathiques. On retrouve une monographie de « safran pour préparation homéopathique » dans la 8<sup>e</sup> édition, édition actuelle de la pharmacopée européenne.

Ainsi la teinture mère de *Crocus sativus* est-elle préparée à la teneur en éthanol de 80 pour cent v/v, à partir des stigmates séchés de la fleur de *Crocus sativus* L., selon la technique générale de préparation des teintures mères (24).

Aujourd'hui, ses principales indications et prescriptions concernent essentiellement les troubles du système nerveux central tels que l'humeur changeante et les troubles circulatoires féminins comme les règles douloureuses et abondantes (18), même si l'on peut retrouver son utilisation dans les troubles suivants :

- les hémorragies de sang noir et filamenteux ;
- les picotements perçus en différents endroits du corps ;
- les chorées et affections hystériques ;
- les modifications fréquentes et extrêmes des sensations et des états psychiques ;
- la lassitude et la somnolence ;

Ainsi, *Crocus sativus* agit-il au niveau de plusieurs organes ou de plusieurs sphères en intervenant sur plusieurs symptômes :

- psychisme : instabilité, manie plaisante, comportement hystérique, sautes d'humeur, etc ;
- tête : élancements et pulsations durant la ménopause, etc ;
- yeux : sensations d'étincelles électriques, impression d'yeux gonflés, fumée devant les yeux, lourdeur des paupières, etc ;
- nez : épistaxis ;
- abdomen : constipation, ballonnement et douleurs anales, dyspepsie, etc ;
- appareil génital féminin : menace de fausse-couche, engorgement de sang dans les parties génitales, hémorragie utérine, etc ;
- appareil respiratoire : toux sifflantes avec expectoration mousseuse, haleine à l'odeur fétide et malade, etc ;
- dos : sensation soudaine de froid ;
- extrémités : contractions spasmodiques et soubresauts d'un ensemble de muscles, chorées et hystéries, craquements dans les articulations, douleurs diverses, etc.

Le remède est utilisé quand le sujet subit des transformations importantes, que ce soit sur le plan physique ou mental.

Les modalités de *Crocus sativus* sont :

- Aggravation : pendant la puberté ou une grossesse, en bougeant et en s'allongeant, par temps chaud, dans une pièce chauffée, le matin, avant le petit-déjeuner, en fixant un objet, ou lors d'un changement de lune.
- Amélioration : au grand air, après le petit-déjeuner, en baillant (93) (94).

La souche *Crocus sativus* entre dans la composition de médicaments homéopathiques en association avec d'autres souches homéopathiques, on parlera alors de complexe.

- Abbé Chaupitre N°6® (laboratoire Arkopharma), qui est une solution buvable utilisée dans le traitement homéopathique des troubles circulatoires de la cinquantaine, des vertiges, des bouffées de chaleur et de la migraine. **Crocus 3 CH** entre dans cette composition ainsi que *Aconitum 3 CH*, *Anacardium 3 CH*, *Belladonna 3 CH*, *Berberis 3 CH*, *Bryonia 3 CH*, *Cicuta virosa 3 CH*, *Rhus toxicodendron 3 CH*, *Stramonium 3 CH*, *Calcarea phosphorica 6 CH*, éthanol (95).



Figure 47 : Abbé Chaupitre n°6

- Sclérocalcine® (Laboratoire Lehning), il s'agit de comprimés utilisés dans le traitement homéopathique des troubles vasculaires (troubles de la mémoire, artérite, maladie de Raynaud). La composition de ce médicament est : *Silicea D6*, *Sulfur D4*, ***Crocus D4***, *Secale cornutum D4*, *Geranium robertianum D3*, *Senecio aureus D3*, *Crataegus D3*, *Cortex betulae pulvis (96)*



Figure 48 : sclérocalcine

Il existait également une autre spécialité homéopathique : Dolirelax®, du laboratoire Boiron, présenté sous forme de comprimé sublingual comprenant entre autres ***Crocus sativus 4CH*** ; Dolirelax® a été retiré du marché en Juin 2009 (97).

## b. Compléments alimentaires

- Description d'un complément alimentaire

Rappelons que les compléments alimentaires sont conçus pour compléter le régime alimentaire normal en apportant une source concentrée de nutriments (vitamines, minéraux) ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique (98).

Ces produits, également nommés « alicaments » se positionnant à la frontière entre aliments et médicaments, peuvent revendiquer des indications. Celles-ci ne peuvent pas être à visée thérapeutique, on parle alors « d'allégations santé » (99).

A l'heure actuelle, il n'existe pas de spécialités médicamenteuses contenant des extraits de safran mais uniquement des compléments alimentaires qui ne bénéficient donc pas d'une autorisation de mise sur le marché (AMM). Pour être commercialisé, le complément alimentaire aura besoin d'un dossier d'enregistrement qui sera ensuite transmis auprès de la direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) en vue d'une mise sur le marché. Puisque le safran n'appartient pas au monopole pharmaceutique, il n'est donc pas illogique de le trouver dans la composition de compléments alimentaires en dehors de nos rayons de pharmacie, comme en magasins diététiques, en grands magasins de surface ou sur internet.







Ainsi, sur le marché actuel (réseau officinal ou celui de la grande distribution), existe-t-il environ une dizaine à une quinzaine de compléments alimentaires à base de *Crocus sativus*, élaborés pour la plupart à partir d'extraits de stigmates. Or, le safran demeure l'épice la plus chère au monde : de quinze à quarante euros le gramme, selon l'origine, la pureté et la qualité.

Sachant que les mentions thérapeutiques telles que « le safran prévient une pathologie ou la guérit » sont interdites (100), les spécialités contenant du safran bénéficient surtout d'allégations fonctionnelles ou de santé comme :

- amélioration de l'humeur ;
- anti-anxiété – anti-stress ;
- équilibre nerveux (périodes difficiles – surmenages) ;
- anti-déprime ;
- le safran contribue à l'équilibre émotionnel ;
- équilibre émotionnel et optimisme.



Tableau IX : quelques compléments alimentaires référencés dans nos pharmacies

Nom	Laboratoire	Composition (substances actives)
<p>Complexe sérénité®</p> 	Plus pharmacie	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Glycérophosphate de Magnésium : 38 mg <b>pour 2 gélules par jour</b></li> <li>- Taurine : 200 mg pour 2 gélules</li> <li>- Extrait de stigmate de safran : 200 mg pour 2 gélules soit 600 µg de safranal</li> <li>- Vitamine B3 : 54 mg pour 2 gélules</li> <li>- Zinc : 15 mg pour 2 gélules</li> <li>- Vitamine B6 : 2 mg pour 2 gélules</li> <li>- Vitamine B1 : 1,40 mg pour 2 gélules</li> <li>- Vitamine B2 : 1,60 mg pour 2 gélules</li> <li>- Vitamine B9 : 200 µg pour 2 gélules (101)</li> </ul>
<p>Safralite®</p> 	Codifra	<p>Existe en safralite 15 mg (composition ci-dessous) et en 30 mg</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Extrait de <i>Griffonia simplicifolia</i> : 84 mg par gélule soit 25 mg de L-5-HTP</li> <li>- Extrait de safran : 15 mg par gélule soit 300 µg de safranal</li> <li>- Zinc (HYPRO-RI®) : 5 mg par gélule</li> <li>- Vitamine B6 : 0,7 mg par gélule (102)</li> </ul> <p><b>1 à 2 gélules par jour</b></p>
<p>Saframyl®</p> 	3 chènes	<ul style="list-style-type: none"> <li>- SATIEREAL® : extrait de stigmates de <i>Crocus sativus</i> : 153,85 mg par comprimé dont 600 µg de safranal</li> <li>- Tryptophane : 75 mg par comprimé</li> <li>- Vitamine B6 : 1 mg</li> </ul> <p><b>1 comprimé par jour</b></p>
<p>Saphren®</p> 	Dergam	<p>Extrait de stigmates de safran : 30 mg de safran dont 0,6 mg de safranal par comprimé selon une source (103) et 177 mg d'extrait de safran par comprimé selon une autre source (104)</p> <p><b>1 comprimé par jour</b></p>
<p>Safrazen®</p> 	Fenieux	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Huile de colza (<i>Brassica napus</i>) dont 37,5 mg d'Oméga 3 par capsule</li> <li>- Extrait hydroalcoolique de safran (<i>Crocus sativus</i>) : 1.93% soit 15 mg par capsule (105)</li> </ul> <p><b>2 capsules par jour</b></p>
<p>D-PRIM contrôle®</p> 	Nutreov	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Extrait de safran (stigmate <i>Crocus sativus</i>) sur maltodextrine 30 mg par gélule soit safranal 600 µg</li> <li>- Vitamine B6 (Chlorhydrate de pyridoxine) : 1,4 mg par gélule soit 100% AJR (106)</li> </ul> <p><b>1 gélule par jour</b></p>

Arkogélules CROCUS est en « fabrication terminée » pour raison commerciale et ce depuis le 29 septembre 2011

- Discussion

Cette liste ci-dessus est non exhaustive. Le prix moyen constaté pour un traitement de trente jours peut varier d'environ quinze à trente euros en fonction du produit, ce qui rend cette médication non accessible à tout un chacun. Cependant, de nouveaux produits à base d'autres parties de la plante, telles que les pétales ou les cormes, devraient être moins onéreux tout en étant aussi efficaces.

La qualité des produits disponibles sur le marché reste à démontrer. En effet, les informations sur les compositions de ces compléments alimentaires ne sont pas toujours accessibles et cohérentes ; une réflexion ainsi qu'un tri sont à faire.

A ce propos :

La nature de l'extrait devrait être précisée à chaque fois ; en effet dans le tableau VII, on ignore souvent s'il s'agit d'un extrait aqueux, hydro-alcoolique ou alcoolique, mais également si nous sommes en présence d'un extrait sec ou liquide.

Le deuxième point essentiel est la notion de concentration ou la quantité d'extrait présente dans ces compléments alimentaires. En voyant ce tableau, nous pouvons nous demander si les quantités d'extraits et de principes actifs ainsi que les posologies énoncées sont conformes à la bibliographie. Les articles cités dans la partie bibliographique (propriétés antidépressives V.1.b) préconisent une prise de 30 mg par jour d'extrait hydro-alcoolique de safran. De plus, dans la plupart des compléments alimentaires présentés ci-dessus, on parle de 600 µg de safranal ; or, dans les différents articles parcourus dans la partie bibliographie « propriétés antidépressives » (V.1.b), il est souvent question de l'extrait de safran et donc de la totalité des constituants actifs contenus dans les stigmates. Or, on sait que les deux molécules principales contribuant à l'effet antidépresseur du safran sont le safranal et la crocine. Un article (49) évalue la dose en substances actives donnant des résultats sur la dépression ; celle-ci est de 0,15 à 0,5 ml/kg pour le safranal, que l'on peut ainsi difficilement comparer aux 600 µg de safranal annoncés dans ces compléments alimentaires, par manque d'homogénéité et d'unité (ml/kg et µg).

La troisième remarque que nous pouvons faire porte sur les additifs associés au safran dans ces compléments alimentaires. Dans certains produits, l'extrait de safran est associé à de nombreux éléments (comme par exemple dans le complexe sérénité®) :

- des vitamines du groupe B et notamment la vitamine B6. Ces vitamines B interviennent dans les réactions enzymatiques et dans le métabolisme des acides aminés et sont donc indispensables au fonctionnement normal de tous les tissus ;
- des oligo-éléments :
  - o le magnésium est souvent associé à la vitamine B6 qui, favorise l'absorption du Mg ;
  - o le zinc est impliqué dans les troubles mentaux ;
- des acides aminés :
  - o la taurine contribue à l'entrée du Mg dans les cellules lors d'un état de stress qui provoque la sortie du Mg ;
  - o le tryptophane (présent dans Saframyl®) est un acide aminé essentiel et indispensable à la synthèse de la sérotonine et de la mélatonine, substances toutes deux impliquées dans la régulation de l'humeur.
- des oméga-3 (présents dans le produit Saphrazen®) ; on peut s'interroger sur l'intérêt de l'association du safran aux oméga 3. Il semblerait que les oméga-3 à longue chaîne (acide eicosapentaénoïque : EPA et acide docosahexaénoïque : DHA) diminueraient l'inflammation cérébrale qui, sur le long terme, serait associée à la dépression ; les oméga-3 redonneraient au tissu cérébral sa plasticité c'est-à-dire sa capacité de s'adapter aux changements de situation (107) ;
- *Griffonia simplicifolia* (dans Safralite®) : le fabricant de ce complément alimentaire a voulu apporter une synergie d'action entre le safran et griffonia dans un but d'améliorer l'humeur. En effet, cette plante médicinale africaine est très riche en L-5 HTP (tryptophane) dont les propriétés sur l'humeur ont été énoncées ci-dessus.

Pour ces nombreux éléments associés au safran, les fabricants ne donnent pas toujours les quantités en oligo-éléments et vitamines contenus dans ces compléments alimentaires, qui sont pourtant essentielles à connaître pour pouvoir les comparer aux apports journaliers recommandés (AJR). On peut également se demander si l'association du safran aux oligo-éléments, aux vitamines, aux acides-aminoés est-elle vraiment nécessaire. N'y a-t-il pas trop d'éléments ajoutés ? Le fait de vouloir chercher une association synergique ne provoque-t-elle pas d'interférences et ainsi une perturbation quant à l'effet sur l'humeur attribué au safran ?

Le dernier point que nous allons aborder lors de cette discussion porte sur les indications ou « allégations » concernant l'usage du safran dans les troubles dépressifs. En effet, les indications revendiquées telles que « le safran contribue à l'équilibre émotionnel » sont difficiles à évaluer sans avoir la nature exacte de l'extrait ni la quantité exacte en substances actives. De plus, pour démontrer les effets revendiqués, les fabricants se basent sur des études sans doute réalisées avec des doses quotidiennes d'extrait de safran supérieures à celles de ces compléments alimentaires. On est ainsi bien loin des certitudes que l'on peut avoir avec le millepertuis, d'autant que l'on manque de recul sur l'utilisation de ces compléments alimentaires à base de safran. Le millepertuis, malgré un coût moindre et une culture très accessible, présente des effets secondaires et des interactions médicamenteuses limitant ainsi son usage.

### 3. Usage culinaire

Pour le grand public, le safran est surtout connu comme une épice que l'on incorpore à de nombreux plats. On peut le trouver dans des mets salés ou sucrés, lors de repas ordinaires ou festifs. Il est ainsi utilisé comme épice pour aromatiser les plats mais également comme colorant grâce à sa composition, riche en pigments caroténoïdes.

On retrouve le safran dans de nombreux plats typiquement méditerranéens tels que :

- la bouillabaisse (France) ;
- la paella (Espagne) ;
- la zarzuela (Espagne) ;
- le tajine (Maroc) ;
- le *risotto alla milanese* (Italie) ;
- le challal (lors du sabbat chez les juifs).

Il entre aussi dans la préparation de desserts comme le riz au lait et, dans les pays plus au nord, c'est un ingrédient pour gâteaux et pâtisseries, utilisé surtout sous sa forme pulvérisée : *saffron buns* (Angleterre), *koulitch* (lors de la Pâque russe), cake de la Sainte-Lucie (Suède) (1).

Le safran peut être ajouté à des boissons non alcoolisées mais également à des liqueurs telles que la traditionnelle Chartreuse, qui est un alcoolat composé de cent trente plantes mêlées à du miel et à du sirop de sucre. C'est dans la chartreuse jaune que l'on retrouve le safran, servant ainsi de colorant naturel (la chartreuse verte quant à elle, est obtenue par addition de chlorophylle). Elle titre à 40° d'alcool et possède des propriétés digestives et apéritives (3) (108).

L'industrie agroalimentaire essaie de remplacer le safran par d'autres colorants naturels (rocou, carthame) ou synthétiques du fait de son prix élevé (15).

- Préparation

Le safran en stigmates est préférable au safran en poudre pour des raisons de qualité et d'authenticité (il est en effet plus facile de détecter des fraudes sur les filaments que sur la poudre). La poudre, quant à elle, présente l'avantage d'avoir une apparence homogène ; elle se dissout plus rapidement et colore donc plus intensément (1).

Le safran, n'étant pas une épice instantanée, il est recommandé de le faire infuser à chaud ou à froid dans n'importe quel liquide comme par exemple l'eau, le lait, le bouillon, l'alcool, le thé, etc. pour une meilleure répartition des couleurs et des saveurs. Les corps gras (beurre, crème) auront l'avantage de fixer et d'amplifier les arômes. L'idéal est de démarrer l'infusion la veille ; cependant, si la dilution se fait à chaud, une heure d'infusion suffit, sachant qu'au moment de la consommation d'un plat safrané, les saveurs continuent à se modifier (1).

L'incorporation des filaments ou de l'infusion aura lieu en fin de préparation soit cinq à dix minutes avant la fin de la cuisson. Le safran ne tolère ni la friture ni une ébullition prolongée, et une chaleur trop intense risquerait de dénaturer les molécules aromatiques et de ne laisser que les colorants. La poudre ne requiert aucune préparation et s'insère donc plutôt en début de cuisson (18).

L'usage de la cuillère en bois est à proscrire car elle peut absorber l'épice (18).

- Dosage

La dose de safran à apporter dans une préparation culinaire est délicate et importante à évaluer ; un surdosage procure un goût amer désagréable, proche de l'iodoforme (15). La dose universelle de référence est de 0,1 g pour quatre assiettes soit environ quarante-cinq filaments (une quinzaine de pistil). Richard, quant à lui, suggère de consommer six stigmates par personne. Cette dose est variable en fonction des plats et de l'expérience personnelle (1) (18).

- Conservation

Comme nous l'avons vu dans la partie production de l'épice, il est conseillé de conserver le safran dans un contenant hermétique fermé, ainsi qu'à l'abri de la lumière. C'est la teneur en picrocrocine qui détermine la qualité gustative qu'aura l'épice et ceci en fonction de la

culture, du séchage et du conditionnement (18). L'idéal est de la consommer dans les dix à douze mois même s'il se conserve durant deux à trois ans. [cf annexe 1]

## 4. Autres usages

- Teintures et peintures

Les stigmates présentent une teinture jaune soluble dans l'eau, à très fort pouvoir colorant puisqu'une partie de safran peut colorer en jaune 100 000 parties d'eau. Afin d'avoir une idée concrète de son pouvoir tinctorial, cela revient à dire qu'un gramme de safran suffit à colorer en jaune les deux cent litres d'eau contenus dans une baignoire. Les propriétés colorantes remarquables du safran sont principalement dues à la crocine, colorant n° 75100 du *Colour Index* qui, accompagnée de petites quantités de caroténoïdes à l'état libre ( $\alpha$ -crocétine,  $\beta$ -crocétine, et  $\delta$ -crocétine, carotènes, zéaxanthène, lycopène) constituent le jaune naturel n° 6 du *Colour Index*.

Il s'agit d'une teinture directe qui colore les fibres plongées directement dans la solution tinctoriale. Une décoction de stigmates teint en peu de temps la laine, la soie et les fibres végétales en orange ou jaune intense. Plus les teintures sont concentrées en couleurs, plus elles résisteront à l'exposition au soleil et à la lumière (9).

A travers les siècles et les civilisations, le safran a trouvé sa place comme colorant à la fois pour les teintures et pour les peintures. En effet, de l'Inde à l'Irlande, en passant par la Grèce et Babylone, le safran était utilisé pour teindre les étoffes telles que les robes de noces, les vêtements et chaussures des rois, les bandelettes des momies, la laine des tapis persans (fig.44), la toge des moines bouddhistes (sari). Il entre aussi dans la composition de peintures, et ce, depuis l'antiquité, sur des supports tels que des papyrus, des parchemins, du bois ou des murs. Un des plus vieux exemples est la fresque du temple de Minerve à Elis (1) et, plus récemment, les fresques de la chapelle Sixtine peintes par Michel-Ange, au XVI<sup>e</sup> siècle (7).



Figure 49 : le jaune du safran illumine ce tapis d'Anatolie centrale (9)

Dans l'industrie textile d'aujourd'hui, « l'or rouge » joue encore un rôle important pour teindre certains tapis d'Orient (15). Mais, la tendance est quand même à préférer des produits plus stables et moins onéreux, issus notamment de la chimie de synthèse.

- Calligraphie

L'art de la calligraphie a également eu recours à la précieuse épice, qui était mélangée à de l'encre afin d'obtenir de l'encre rouge ou de l'encre jaune selon la destination des écritures. L'encre de safran rehaussait de sa lumière les textes religieux tels que le Coran et les Evangiles (7).

- Histologie

Le safran est employé dans certaines colorations cytologiques de routine, au côté de l'hématéine ou hémalum et de l'éosine ou érythrosine (coloration trichomique HES.). Il colore en jaune orangé les fibres de collagène grâce à ses pigments lipophiles (15) (109).

- Cosmétologie

Le safran est employé en cosmétologie selon des traditions ancestrales puisque dans les pays orientaux, on l'utilisait absorbé en infusion ou en application cutanée, en macération dans du lait d'ânesse ou mélangé à des graisses pour ses vertus anti-oxydantes, en réponse à la volonté de garder une peau douce et jeune.

Le crayon *khôl* était en usage dans l'antiquité égyptienne. Il est encore d'ailleurs employé de nos jours pour maquiller les yeux en noir. En effet, les femmes orientales l'utilisaient afin de se protéger des agressions liées au soleil, au vent, au sable mais également d'éventuelles infections oculaires. Le *khôl* était en fait une poudre très fine obtenue en broyant des clous de girofle, du bois de rose, du safran et de l'antimoine (7).

Dans une autre catégorie, les femmes hindoues avaient usage du safran pour réaliser le bindi, le point jaune porté sur le front. C'est en quelque sorte un troisième œil symbolisant la bonne fortune et la conscience, et indiquant l'appartenance à un groupe religieux pour un homme ou la situation maritale pour une femme (7).

A la Renaissance, le safran était adopté par les femmes italiennes qui le mélangeaient à du citron. Elles versaient ce mélange sur leurs cheveux et s'exposaient au soleil jusqu'à ce qu'ils prennent la couleur « blond vénitien » (3).

Le safran entre dans la composition de plusieurs produits actuellement sur le marché. On le retrouve dans les gammes cosmétiques suivantes :

- Phyl'activ®

Au côté du lotus bleu, *Crocus sativus* agit sur l'ensemble des manifestations du vieillissement cutané telles que la fermeté, la vitalité, le regain d'éclat avec différentes galéniques : crème de jour, masque revitalisant, émulsion restructurante fermeté, sérum antirides, soins contours des yeux restructurant, etc (110).



Figure 50 : gamme Phyl'activ®



- Kesari® de Quatressences

La gamme mêle notamment des fleurs indiennes (tulsi, graines de moringa), à des plantes usuelles (sauge, thym, lavande) ainsi qu'aux pétales de fleur de *Crocus sativus* qui, possèdent, tout comme les stigmates, des propriétés antioxydantes. D'ailleurs, Kesari tient son nom du Sanskrit, langue indienne, et signifie « fleur de safran ».

C'est une gamme anti-âge spécialement conçue pour le visage et qui est adaptée à tout type de peau. On peut déjà retrouver quatre produits qui sont : le fluide hydratant, la crème hydratante, la crème nourrissante et la crème anti-âge (111).



Figure 51 : gamme Kesari®

- Gamme sublime Lift'argan® (Léa Nature®)

Dans cette gamme anti-âge à base d'huile d'argan bio, le safran est associé à d'autres actifs aux vertus anti oxydantes tels le thé et la grenade. Une quinzaine de produits dédiés au corps et au visage sont disponibles (112).



Figure 52 : gamme sublime lift'argan®

- Or rouge® d'Yves-Saint-Laurent

La marque de luxe Yves-Saint-Laurent s'est également lancée, récemment, dans une gamme cosmétique anti-âge à partir des pistils de *Crocus sativus*. Elle intègre une crème, une crème regard, une lotion et une huile voluptueuse. Les produits sont cependant moins accessibles (113).



Figure 53 : gamme Or rouge®

- Parfumerie

Avec les fleurs, les agrumes et les bois, les épices sont des constituants essentiels de la parfumerie, et leur utilisation n'a jamais décliné. Elles apportent de la force, du caractère et de la puissance au parfum.

L'utilisation du safran en parfumerie n'est pas récente. En effet, du temps de l'Égypte antique, Cléopâtre utilisait déjà le safran comme ingrédient de la célèbre eau de toilette nommée *kyphi*. Il s'agissait d'une préparation à l'allure d'un parfum solide, composée de safran, de joncs odorants, de cannelle, raisins secs, myrrhe, vin, miel, etc. dont le but était de séduire les amants.

Le *kyphi* était également brûlé, tel l'encens, libérant une odeur aromatique douce, tout en relaxant et apaisant les esprits (3) (7). Parallèlement, à Rome, un parfumeur nommé Cosmus créa une eau de rose, composée de : fleur de rose, fleur de safran, jonc odorant, cinabre, miel, fleur de sel et de vin (7).

C'est à partir du safran, qui est, rappelons-le, le principal composé odorant de notre épice qu'on obtiendra la note « safranée » (14). Aujourd'hui, on retrouve cette note boisée, douce et harmonieuse, dans la composition de différents parfums féminins et masculins, au potentiel original et dépaysant.

En voici, une liste non exhaustive (114) :

- *Ange ou démon* (Givenchy)
- *L'arlésienne* (L'occitane)
- *Armani Mania* Giorgio Armani (Armani)
- *Black Saffron* (Byredo Parfums)
- *Black XS l'aphrodisiaque* (Paco Rabanne)
- *Blacksoul* (Ted Lapidus)
- *Couleur Kenzo rose* (Kenzo)
- *Magnetism for men* (Escada)
- *Magnifique* (Lancôme)
- *Safran troublant* (l'Artisan parfumeur)

Une molécule de synthèse, la safraléine, est utilisée comme substitut du safran, en raison de sa ressemblance au niveau olfactif qui conduit à des notes riches et cuirées.

# Conclusion

Le travail effectué tout au long de cette thèse nous a permis de constater que les stigmates de *Crocus sativus L.*, connus du grand public sous le nom de « safran », épice orientale si précieuse, font aujourd'hui leur entrée dans la médication occidentale.

Le safran a accompagné toutes les civilisations, que ce soit pour son rôle culinaire, pour sa qualité de colorant ou pour ses vertus ancestrales enracinées dans la médecine populaire.

En effet, ses propriétés stimulantes, digestives, antispasmodiques, euphorisantes ont été reconnues au cours des derniers siècles, lui accordant une place notable dans le Codex où figuraient plusieurs préparations pharmaceutiques contenant les fameux stigmates.

On a pu démontrer que c'est à ses molécules actives découvertes au siècle dernier – la crocine et le safranal – que le safran doit ses nombreuses activités pharmacologiques. Nous avons ainsi pu faire l'inventaire de ces dernières, telles que relatées dans la littérature au vu des nombreuses études réalisées ces dernières décennies ; il en est ressorti des propriétés antioxydante, anxiolytique, anti-carcinogène, antispasmodique, anti-inflammatoire, etc.

Cependant, ces études méritent d'être approfondies et poursuivies dans l'espoir d'aboutir à des essais cliniques réalisables chez l'homme et dans l'objectif de développer un médicament.

C'est surtout pour sa capacité à « améliorer l'humeur » ou « à contribuer à l'équilibre émotionnel » que le safran s'est fait une place sur les comptoirs des officines. Ainsi, plusieurs laboratoires français ont mis sur le marché des compléments alimentaires à base d'extrait de stigmates séchés de *Crocus sativus L.* A l'heure où la dépression est une des pathologies majeures de notre temps et où nous disposons d'un arsenal thérapeutique plus que complet sur le sujet, le safran prend sa place comme traitement alternatif aux antidépresseurs conventionnels.

Ainsi, au même titre que le millepertuis qui est, à ce jour, le seul médicament à base de plante traditionnellement utilisé dans les manifestations dépressives, légères à transitoires, bénéficiant ainsi d'une AMM allégée, le safran est appelé à être plus présent dans le domaine de la phytothérapie, grâce, notamment, à sa faible innocuité.

Cependant, sa culture délicate, son rendement faible lié à une cueillette et un émondage principalement manuels, et les falsifications nombreuses dont il est la victime, engendrent un usage réduit, non accessible à tout consommateur du fait d'un prix excessif.

Des alternatives aux stigmates de *Crocus sativus L.* sont aujourd'hui à l'étude ; il s'agit des pétales et des cormes de cette plante. Ils se présentent comme des parties beaucoup moins onéreuses, renfermant également des substances actives et, permettant ainsi d'envisager un avenir prometteur pour l'utilisation thérapeutique de *Crocus sativus L.* avec, probablement, l'élaboration d'un futur médicament.

# Bibliographie

1. Aucante P. Le safran - chroniques du potager. Actes sud Ed. 2000, 101 p.
2. Crozet A., Durfort S., Sus-Rousset H. *Crocus sativus* L. (Iridaceae), le safran. Phytothérapie, 2012, 10 (2), pp. 121-125.
3. Favre E. Le safran - l'anti kilo l'anti déprime. Terre d'hommes Ed. 2008, 177 p.
4. Fournier P. Dictionnaire des plantes médicinales et vénéneuses de France. Omnibus Ed. 2010, pp. 851-853.
5. Delaveau P. Expliquez-moi les épices ; aromates ou médicaments ? Pharmathèmes Ed. 2006, pp.140-153.
6. Histoire du safran. Wikipédia. [En ligne] disponible sur : [http://fr.wikipedia.org/wiki/Histoire\\_du\\_safran#mediaviewer/File:Saffron\\_gatherersSantorini-3.jpg](http://fr.wikipedia.org/wiki/Histoire_du_safran#mediaviewer/File:Saffron_gatherersSantorini-3.jpg). (page consultée le 10/06/14)
7. Lazérat V. Secrets de safranière. Lucien Souny Ed. Saint-Paul. 2009, 125 p.
8. Histoire du safran. Safran de France. [En ligne] disponible sur : <http://www.safrandefrance.fr/safran/histoire.html>. (page consultée le 10/06/14)
9. Cardon D. Le monde des teintures naturelles. Belin Ed. 2003, pp. 234-239.
10. Bastiou P. Monographie du safran (1872). Paris. 1872, 40 p.
11. Ursat J. Le safran du Gatinais. Pithiviers. 1913, 45 p.
12. Funel M-T. Arrêté du 24 août 1990 portant mise en application des additions et modifications à la dixième édition de la Pharmacopée française. Legifrance. [En ligne] disponible sur <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000535016>. (page consultée le 03/07/14)
13. Dupont G. Abrégé de botanique systématique moléculaire. 14<sup>e</sup> édition. Masson Ed. 2007, p. 108.
14. Arvy M., Gallouin F. Epices, aromates et condiments. Belin Ed. 2003, pp.216-219.

15. Teusher E., Anton R., Lobstein A. Plantes aromatiques : épices, aromates, condiments et huiles essentielles. Lavoisier Ed., Illkirch. 2005, pp.429-435.
16. Collin E. Le safran et ses falsifications. Paris. 1910.
17. Le comité technique ISO/TC 34. Norme ISO 3632-1 : 2011, Épices – Safran (*Crocus sativus* L.) – Partie 1 : spécifications. 2011.
18. Casamayou A. Le safran, l'or rouge des épices. Annagramme Ed, Paris. 2011, 79 p.
19. France agrimer - établissement national des produits de l'agriculture et de la mer. Conseil spécialisé des plantes à parfum aromatiques et médicinales (PPAM) ; focus plante : cas du safran. rapport de séance du 31/01/2013. 15 p. [En ligne] disponible sur : <http://www.franceagrimer.fr/content/download/21314/174562/file/2.2%20-%20Safran.pdf>. (page consultée le 10/07/14)
20. Crocus . wikipédia. [En ligne] disponible sur : <http://fr.wikipedia.org/wiki/Crocus>. (page consultée le 26/06/14)
21. *Crocus sativus* - le safran. une fleur un jardin. [En ligne] disponible sur : <http://www.unefleurunjardin.com/A-9029-crocus-sativus-bio-le-bulbe-a-safran--culture-et-conseils.aspx> (page consultée le 15/10/14)
22. Safran. Pharmacopée française, IX<sup>e</sup> édition. 1972.
23. Salasc A. le safran. Thèse de doctorat en pharmacie. Chatenay Malabry : Université Paris-Sud 11, 2010. 102 p.
24. *Crocus sativus* pour préparations homéopathiques. Pharmacopée française, X<sup>e</sup> édition. Janvier 1989.
25. Le comité technique ISO/TC 34 . Norme ISO 3632-2 : 2010, Épices – Safran (*Crocus sativus* L.) – Partie 2 : Méthodes d'essai. 2010.
26. Poudre de safran. Pharmacopée française, X<sup>e</sup> édition. juin 1985.
27. ANSM (agence nationale de sécurité du médicaments). Liste A des plantes médicinales utilisées traditionnellement. Juillet 2014.

28. Bachelot R. Décret n° 2008-841 du 22 août 2008 relatif à la vente au public des plantes médicinales inscrites à la Pharmacopée et modifiant l'article D. 4211-11 du code de la santé publique. Legifrance. [En ligne] disponible sur : <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?categorieLien=id&cidTexte=JORFTEXT000019375944&dateTexte=> (page consultée le 15/07/14)
29. Melnyk J., Marcone M., Wang S. Chemical and biological properties of the world's most expensive spice: Saffron. *Food Research International*, 2010, 43 (8), pp. 1981-1989.
30. Kanakis C., Polissiou M., Tarantilis P., Tajmir-Riahi H. Crocetin, dimethylcrocetin, and safranal bind human serum albumin : stability and antioxidative properties. *Journal of agricultural and food chemistry*, 2007, 55 (3), pp. 970-977.
31. Hu Y., Lu-Ping Q., Qiao-Yan Z., Rahman K., Ting-Han., Ting-Ting H., Yu-Zhu. Comparative study of composition of essential oil from stigmas and of extract from corms of *Crocus sativus*. *Chemistry of natural compounds*, 2008, 44 (5), pp 666-667.
32. Showing all polyphenols found in Saffron. Phenol-explorer. [En ligne] disponible sur : <http://www.phenol-explorer.eu/contents/food/814> (page consultée le 25/06/14)
33. Abert Vian M., Caris-Veyrat C., Chemat F., Goupy P. Identification and quantification of flavonols, anthocyanins and lutein diesters in tepals of *Crocus sativus* by ultra performance liquid chromatography coupled to diode array and ion trap mass spectrometry detections. *Industrial crops and products*, 2013, 44, pp. 496-510.
34. Brazier J., Casabianca H., Dautraix S., Desage M., Majdalani R., Semiond D. Identification and isotopic analysis of safranal from supercritical fluid extraction and alcoholic extracts of saffron. *Analytical Letters*, 1996, 29 (6), pp. 1027-1039.
35. Le vrai safran. Safran du Béarn. [En ligne] disponible sur <http://www.safrandubearn.com/fichier/safran.html> (page consultée le 07/07/14).
36. Anton R., Wichtl M., Plante thérapeutique : traditions, pratique officinale, science et thérapeutique. 2<sup>e</sup> édition. Tec & Doc Lavoisier Ed. 2003, pp. 159-162.
37. Beck F., Léger D., Richard J. Prévalence et facteurs sociodémographiques associés à l'insomnie et au temps de sommeil en France (15-85 ans) Enquête Baromètre santé 2010 de l'Inpes, France. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire*, 44-45. 2012.



38. Boulதாகி A., Georhiadou G., Pitsikas N., Tarantilis P. Effects of the active constituents of *Crocus sativus L*, crocins, in an animal model of anxiety. *Phytomedicine*. 2008, 15 (12), pp. 1135-1139.
39. Hosseinzadeh H., Noraei B. Anxiolytic and hypnotic effect of *Crocus sativus* aqueous extract and its constituents, crocin and safranal, in mice. *Phytotherapy research*. 2009, 23 (6), pp. 768-774.
40. Hosseinzadeh H., Nassiri-Ask M. Avicenna's (Ibn Sina) the Canon of Medicine and Saffron (*Crocus sativus*) : a review. *Phytotherapy research*. 2013, 27 (4), pp. 475-783.
41. Han T., Ming Q., Qin L., Rahman K., Wang Y., Zheng C., Zhu Y. Antidepressant properties of bioactive fractions from the extract of *Crocus sativus L*. *Journal of natural medicine*. 2009, 64 (1), pp. 24-30.
42. OCDE (Organisation de Coopération et de Développement Économiques). Panorama de la santé 2013 : les indicateurs de l'OCDE. OCDE santé. [En ligne] disponible sur : <http://www.oecd.org/fr/els/systemes-sante/Panorama-de-la-sante-2013.pdf>. (page consultée le 21/01/15)
43. Dwyer A., Hawrelak J., Whitten D. Herbal Medicines, other than St. John's Wort, in the treatment of Depression : a systematic Review. *Alternative medicine review*. 2011, 16 (1), pp. 40-49.
44. Millepertuis. Eureka santé. [En ligne] disponible sur : <http://www.eurekasante.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/millepertuis-hypericum-perforatum.html>. (page consultée le 12/12/14)
45. Allais D. Fiche phytothérapie : Le millepertuis. *Actualités pharmaceutiques*. 2008, 471, pp. 45-47.
46. Dumas R., Fialip J., Lamaison J.-L. Lorabi O. Forum : le millepertuis, antidépresseur d'origine végétale ? mythe et réalité. *Pharmacovigilance info*. 2009, 4, pp. 3-7.
47. ANSM (agence nationale de sécurité du médicament). Thésaurus des interactions médicamenteuses. 2014.
48. Anton S., Dubyak D., Hausenblas H., Saha D. Saffron (*Crocus sativus L*) and major depressive disorder: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Journal of integrative Medicine*. 2013, 11 (6), pp. 377-383.

49. Hosseinzadeh H., Karimi G., Niapoor M. Antidepressant effect of *Crocus sativus L.* stigma extracts and their constituents, crocin and safranal, in mice. Proceedings of the 1st International Symposium on Saffron Biology and Biotechnology. 2004, 650, pp. 435-445.
50. Akhondzadeh Basti A., khondzadeh S., Ghoreishi S., Noorbala A., Rezazadeh S. Petal and Stigma of *Crocus sativus L.* in the Treatment of Depression : A Pilot Double - blind Randomized Trial. Journal of medicinal plants. 2008, 7 (4), pp. 29-36.
51. Bathaie S., Bolhassani A., Khavari A. Saffron and natural carotenoids : Biochemical activities and anti-tumor effects. Biochimica et Biophysica Acta. 2013, 1845, pp. 20-30.
52. Liu JX., Wang JN., Xu L., Zheng YQ. Effects of crocin on reperfusion-induced oxidative/nitrative injury to cerebral microvessels after global cerebral ischemia. Brain research. 2007, 1138, pp. 86-94.
53. Hosseinzadeh H., Sadeghnia H. Safranal, a constituent of *Crocus sativus* (saffron), attenuated cerebral ischemia induced oxidative damage in rat hippocampus. Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences. 2005, 8 (3), pp. 394-399.
54. Ochiai T., Ohno S., Shimeno H., Shoyama Y., Soeda S., Tanaka H. Crocin prevents the death of rat pheochromyctoma (PC-12) cells by its antioxidant effects stronger than those of alpha-tocopherol. Neuroscience Letters. 2004, 362 (1), pp. 61-64.
55. Abnous K., Hosseinzadeh H., Mehri S., Mousavi S.H., Shariaty V.M. Neuroprotective effect of crocin on acrylamide-induced cytotoxicity in PC12 cells. Cellular and Molecular Neurobiology. 2012, 32 (2), pp. 227-235.
56. Elsaid F., Hafez E., Shati A. Biochemical and molecular aspects of aluminium chloride-induced neurotoxicity in mice and the protective role of *Crocus sativus L.* extraction and honey syrup. Neuroscience. Février 2011, 175, pp. 66-74.
57. Akhondzadeh S., Harirchian M., Shaffie-Sabet M. Saffron in the treatment of patients with mild to moderate Alzheimer's disease : a 16-week, randomized and placebo-controlled trial. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics. 2010, 35 (5), pp. 581-588.
58. Akhondzadeh Q., Harirchian M., Sabet M. A 22-week, multicenter, randomized, double-blind controlled trial of *Crocus sativus* in the treatment of mild-to-moderate Alzheimer's disease. Psychopharmacology. 2010, 207 (4), pp. 637-643.

59. Hosseinzadeh H., Sadeghi A., Ziaee T. The effect of saffron, *Crocus sativus* stigma, extract and its constituents, safranal and crocin on sexual behaviors in normal male rats. *Phytomedicine*. 2008, 15 (6), pp. 491-495.
60. Hosseinzadeh H., Molaei M., Shakeri M., Rajabi O., Shamsa A., Evaluation of *Crocus sativus* L. (saffron) on male erectile dysfunction: a pilot study. *Phytomedicine*. 2009, 16 (8), pp. 690-693.
61. Safarinejad M., Safarinejad S., Shafiei N. An open label, randomized, fixed-dose, crossover study comparing efficacy and safety of sildenafil citrate and saffron (*Crocus sativus* Linn.) for treating erectile dysfunction in men naïve to treatment. *International Journal Of Impotence Research*. 2010, 22 (4), pp. 240-250.
62. Akhondzadeh S., Ashrafi M., Ghaeli P., Jamshidi A., Kashani L ., Mansouri P., Modabbernia A., Nasehi A.A., Raisi F., Saroukhani S., Sohrabi H. Saffron for treatment of fluoxetine-induced sexual dysfunction in women: randomized double-blind placebo-controlled study. *Human Psychopharmacology*. 2013, 28 (1), pp. 54-60.
63. Cancer, aide mémoire N°297. Organisation mondiale de la santé. [En ligne] disponible sur : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/fr/>. (page consultée le 01/10/ 14)
64. Abdullaev F., Espinosa-Aguirre J. Biomedical properties of saffron and its potential use in cancer therapy and chemoprevention trials. *Cancer Detection and Prevention*. 2004, 28 (6), pp. 426-432.
65. Abraham S., Gopinath P., Premkumar K., Ramesh A. Santhiya S. Inhibition of genotoxicity by saffron (*Crocus sativus* L.) in mice. *Drug and Chemical Toxicology*. 2001, 24 (2), pp. 421-428.
66. Hamidreza P., Marjan A., Rouhollah H., Shahriar E., Soltan A. Effect of *Crocus sativus* on gentamicin induced nephrotoxicity. *Biological Research*. 2010, 43 (1), pp. 83-90.
67. Abdullaev, F. Biological properties and medicinal use of saffron. *SHS Acta Horticulturae*. 2006, 739 (2).
68. Abbasi SH., Akhondzadeh Basti A., Akhondzadeh S., Jamshidi AH., Moshiri E., Noorbala AA. Comparison of petal of *Crocus sativus* L. and fluoxetine in the treatment of depressed outpatients: a pilot double-blind randomized trial. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2007, 31 (2), pp. 439-442.

69. Fukui H., Komaki R., Toyoshima K. Psychological and neuroendocrinological effects of odor of saffron (*Crocus sativus*). *Phytomedicine*. 2011, 18 (8), pp. 726-730.
70. Eghdami K., Erfanparast A., Farshid A.-A., Samadi F., Tamaddonfard E. Comparison of the effects of crocin, safranal and diclofenac on local inflammation and inflammatory pain responses induced by carrageenan in rats. *Pharmacological Reports*. 2013, 65 (5), pp. 1272-1280.
71. Gawade S.-P. Acetic acid induced painful endogenous infliction in writhing test on mice. *Journal of Pharmacology & Pharmacotherapeutics*. 2012, 3 (4), p. 348.
72. Hosseinzadeh H., Younesi H.-M. Antinociceptive and anti-inflammatory effects of *Crocus sativus* stigma and petal extracts in mice. *BMC pharmacology*. 2002, 2 (7).
73. Bourges C., Gout B., Paineau-Dubreuil S. Satiereal, a *Crocus sativus L* extract, reduces snacking and increases satiety in a randomized placebo-controlled study of mildly overweight, healthy women. *Nutrition research*. 2010, 30 (5), pp. 305-313.
74. Asdaq S.-M., Inamdar M.-N. Potential of *Crocus sativus* (saffron) and its constituent, crocin, as hypolipidemic and antioxidant in rats. *Applied Biochemistry and Biotechnology*. 2010, 162 (2), pp. 358-372.
75. Akhondzadeh S., Kamalipour M. Cardiovascular Effects of Saffron: An Evidence-Based Review. *The Journal of Tehran Heart Center*. 2011, 6 (2), pp. 59-61.
76. Bathaie S.-Z., Nakhjavani M., Shirali S. Effect of crocin on the insulin resistance and lipid profile of streptozotocin-induced diabetic rats. *Phytotherapy Research*. 2013, 27 (7), pp. 1042-1047.
77. Hamza A., Mohiddin F.-A., Wani B.-A. Saffron : a repository of medicinal properties. *Journal of Medicinal Plants Research*. 2011, 5 (11), pp. 2131-2135.
78. Diderot D. Encyclopédie ou dictionnaire raisonné des sciences des arts et des métiers. 29<sup>e</sup> tome. 1751, p. 661.
79. DL50. Omnilogie le manuel des castors séniors. [En ligne] disponible sur : [http://omnilogie.fr/O/DL\\_50](http://omnilogie.fr/O/DL_50). (page consultée le 14/09/14)
80. SFO-PCV (société française d'orchidophilie de Poitou-Charentes et Vendée). botanique - plantes à fleur - le colchique d'automne. Orchidée Poitou-Charente. [En ligne] disponible sur <http://www.orchidee-poitou-charentes.org/article941.html>. (page consultée le 15/09/14)

81. Betti G., Hensel A., Schmidt M. Saffron in phytotherapy : pharmacology and clinical uses. Wiener Medizinische Wochenschrift. 2007, 157 (13-14), pp. 315-319.
82. NLM (National Library of Medicine). Archives. United States - National Library of Medicine - National Institutes of Health. [En ligne] disponible sur : [http://www.nlm.nih.gov/archive/20120918/hmd/breath/breath\\_exhibit/MindBodySpirit/IIBa18.html](http://www.nlm.nih.gov/archive/20120918/hmd/breath/breath_exhibit/MindBodySpirit/IIBa18.html). (page consultée le 10/01/15)
83. Les pots de pharmacie. Société d'histoire de la pharmacie. [En ligne] disponible sur : <http://www.shp-asso.org/index.php?PAGE=pots>. (page consultée le 10/01/15)
84. Geoffrey E.-F. Traité de la matière médicale ou de l'histoire des vertus, du choix et de l'usage des remèdes simples. Paris. 1757, p. 46.
85. Vitet L. Matière médicale ou exposition méthodique. Lyon. 1803, pp. 204-205.
86. Ordre national des pharmaciens. pharmacopée française VII édition - codex français. Paris. 1949.
87. Favre P. Dictionnaire universelle de la cuisine pratique. Omnibus Ed. 2010, p. 504.
88. Elixir antihelminthique - Elixir antiscrofuleux. Digitale Bibliothek Braunschweig. [En ligne] disponible sur [http://digisrv-1.biblio.etc.tu-bs.de:8080/docportal/servlets/MCRFileNodeServlet/DocPortal\\_derivate\\_00015215/DWL/0000451.pdf](http://digisrv-1.biblio.etc.tu-bs.de:8080/docportal/servlets/MCRFileNodeServlet/DocPortal_derivate_00015215/DWL/0000451.pdf). (page consultée le 10/01/15)
89. La société d'histoire de la pharmacie et ses bienfaiteurs. Bulletin de la Société d'histoire de la pharmacie. 1929, 17 (66), p. 440.
90. Durand A., Reynier J.-P. Remèdes secrets - secrets d'apothicaire. [document pdf]. Marseille. p. 6.
91. Résumé des caractéristiques du produit : gel gingival DELABARRE. ANSM. [En ligne] disponible sur : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=66204879&typedoc=R&ref=R0130220.htm>. (page consultée le 27/11/14)
92. Résumé des caractéristiques du produit : sirop gingival DELABARRE. ANSM [En ligne] . disponible sur : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=64585659&typedoc=N&ref=N0130167.htm>. (page consultée le 27/11/14)

93. Boericke W. Matière médicale. 9<sup>e</sup> édition. Similia Ed. 2010.
94. Lockie A. Le grand Larousse de l'homéopathie. Larousse Ed. 2009. p. 139.
95. Abbé Chaupitre No6. Eureka santé. [En ligne] disponible sur : <http://www.eurekasante.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-ohac0601-ABBE-CHAUPITRE-No-6.html>. (page consultée le 22/11/14)
96. Sclérocalcine. Eureka santé. [En ligne] disponible sur : <http://www.eurekasante.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-oscler01-SCLEROCALCINE.html>. (page consultée le 22/11/14)
97. Dolirelax. ANSM. [En ligne] disponible sur : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=60154647&typedoc=N&ref=N0143701.htm>. (page consultée le 26/11/14)
98. Décret N°2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires. Journal Officiel n°72 du 25 mars 2006
99. Le point sur l'aroma, l'homéo et la phytothérapie. Porphyre. Octobre 2013, p. 496.
100. ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail). Les allégations. [En ligne] disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/content/les-all%C3%A9gations>. (page consultée le 26/11/14)
101. B concept nutri complex sérénite 60 gelules. soin et nature. [En ligne] disponible sur : <http://www.soin-et-nature.com/fr/b-concept/2447-bconcept-nutri-complex-serenite-60-gelules-3401552017893.html>. (page consultée le 28/11/14)
102. Safralite. Eureka santé. [En ligne] disponible sur : <http://www.eurekasante.fr/parapharmacie/vidal/produits-id11653-SAFRALITE.html>. (page consultée le 28/11/14)
103. Saphren. Laboratoires Dergam. [En ligne] disponible sur : <http://www.laboratoires-dergam.com/web/?saphren,49&PHPSESSID=4674d145f1d26c9fb2d6b6fe0e81e98a>. (page consultée le 28/11/14)
104. Saphren. Pharmaservices. [En ligne] disponible sur : <http://www.pharmaservices.fr/se-soigner/dergam-saphren-30-comprimés>. (page consultée le 3/01/15)
105. Safrazen. Laboratoires Fenioux. [En ligne] disponible sur : <https://www.laboratoires-fenioux.com/safrazen--G655/fr>. (page consultée le 28/11/14)

106. Nutreov D-prim Control 30 Gelules. Chez para. [En ligne] disponible sur : <http://chezpara.fr/Discount/Nutreov/Pharmacie/Stress-Sommeil/Nutreov-D-Prim-Control-30-Gelules.html>. (page consultée le 28/11/14)
107. Hors-série de "pratique de santé" N°108 : arrêter les antidépresseurs. Pratiques de santé. Janvier 2011, 40, p. 5.
108. La chartreuse jaune. Chartreuse. [En ligne] disponible sur : <http://www.chartreuse.fr/chartreuse-jaune;fiche;4;fr.html>. (page consultée le 29/11/14)
109. Coloration microscope. CHUPS Jussieu. [En ligne] disponible sur : <http://www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP1/POLY.Chp.1.1.2.html>. (page consultée le 4/12/14)
110. Phylactiv' : pour une beauté sans compromis. Capgeris. [En ligne] disponible sur : <http://www.capgeris.com/beaute-1462/phyl-activ-pour-une-beaute-sans-compromis-a13011.htm>. (page consultée le 5/12/14)
111. Kesari en Provence. Quatresessences. [En ligne] disponible sur : [http://www.quatresessences.com/phtc\\_kesari\\_webapp/quatresessences/fr/accueil/accueil.faces](http://www.quatresessences.com/phtc_kesari_webapp/quatresessences/fr/accueil/accueil.faces). (page consultée le 5/12/14)
112. Ant-rides. Lift' Argan. [En ligne] disponible sur : [http://www.liftargan.com/lift\\_argan\\_anti\\_rides-g8.html](http://www.liftargan.com/lift_argan_anti_rides-g8.html). (page consultée le 5/12/14)
113. Rides et ridules. Yves-Saint-Laurent. [En ligne] disponible sur : <http://www.ysl-parfums.fr/soins/preoccupation/rides-et-ridules>. (page consultée le 5/12/14)
114. Safran. Osmoz. [En ligne] disponible sur : <http://www.osmoz.fr/encyclopedie/matieres-premieres/divers/1525/safran>. (page consultée le 5/12/14)

# Liste des annexes

## **Annexe 1 : Interview Richard Thiery, 16 Novembre 2013, Plombières**

**Depuis combien de temps êtes-vous safranier ?** En 2014, ce sera la 4<sup>e</sup> année.

### **Concernant la plantation**

**Quelle est la superficie de votre parcelle ?** 3 000 m<sup>2</sup> et je compte doubler cet été !

**D'où viennent les bulbes de crocus ?** De Hollande

**A quel moment de l'année a lieu la plantation des bulbes ?** En été ; dans l'idéal entre le 15 juin et le 15 Août.

**De quelle manière procédez-vous ? (distance entre les bulbes, profondeur ?)**

- plantation en sillon : les bulbes sont placés à 5 cm les uns des autres
- plantation en poquet : sur une même ligne, tous les mètres, 1 à 70 bulbes sont déposés (densité de plantation de 70 bulbes/m<sup>2</sup>)
- profondeur de 25 à 30 cm.

**Quel mode est le mieux entre la plantation en sillon ou en poquet ?** Je n'ai pas encore de recul ; c'est seulement cette année que j'ai planté en poquet, c'est plus facile d'entretien.

**Combien un bulbe donne-t-il de fleurs ?** Cela dépend du calibre du bulbe ; mes bulbes sont des « 9+ » (ils ont 9 cm de circonférence) et donneront en théorie 1,5 fleurs.

**Quelles sont les exigences climatiques ? Écologiques ? (sol, exposition solaire)**

- Le sol doit-être argilo-calcaire, gréseux, caillouteux, drainant et riche. Cependant, le safran se plait en tout type de sol, tant qu'il n'est pas dans une tourbière.
- Le crocus devra être exposé plein sud/sud-est.
- L'altitude est très large, ça peut aller de 0 mètre en Grande-Bretagne jusqu'à 2 500 mètres au Cachemire.
- Le safran a besoin d'un été chaud et sec et d'un hiver rigoureux ; il lui faut une grande amplitude entre les deux saisons.



**Comment procédez-vous pour lutter contre les animaux ravageurs ? Les maladies ?  
Les champignons ?**

- Je ne suis pas encore confronté aux maladies cryptogamiques (le sol n'est ni trop argileux ni trop humide).
- Je suis par contre confronté aux rongeurs ; pour cela des bouteilles en plastique sont mises de part et d'autres de la parcelle, provoquant un bruit qui les éloigne. Des appareils électriques sont également placés au niveau des piquets en plastique (émettant une vibration) que je déplace au fur et à mesure que des galeries se créent. Le problème est ainsi freiné mais n'est pas enrayé.
- Depuis cette année, j'utilise du blé empoisonné qui va couper l'appétit des rongeurs.

**Comment entretenez-vous vos parcelles de crocus ?** De Mars à Juin, la prairie ne doit pas envahir les parcelles de crocus, je tonds ainsi la prairie à 20 cm avec une débroussailleuse ou une faucheuse-broyeuse.

**Concernant la récolte**

**Comment s'effectue la récolte et combien de fleurs récoltez-vous à l'heure ?** La récolte est quotidienne et a lieu le matin vers 8-9 heures ; il est toutefois possible que je procède à une 2<sup>e</sup> récolte vers 15 heures. Sur les 6 semaines de floraison, on peut apercevoir 2 grands pics de floraison. En moyenne je récolte 1 500 fleurs par jour cela peut monter à 4 000 fleurs voir 6 000 fleurs ! Ceci étant très aléatoire. La récolte s'effectue à la main et je ramasse environ 1 000 fleurs à l'heure.

**Et combien en émondez-vous ?** Environ 500 à l'heure. Ce qui donnera environ 12,5 g de stigmates soit après séchage 2,5 g de safran !

**Comment s'effectue le séchage ?** Le séchage étant une partie très délicate, je l'effectue à l'ancienne, c'est-à-dire à température ambiante et à l'obscurité. Pendant 3 à 5 jours je mets les stigmates émondés sur du papier sulfurisé placé sur des clayettes. Le séchage est ainsi lent et doux, il fait preuve d'aucune agression. D'autres techniques de séchage existent et sont plus agressives, comme le séchage au four électrique d'une vingtaine de minutes.

La qualité du safran demeure dans la façon dont il est séché. À Plombières, il est séché à 85 % ; si le safran est trop sec, il ne vaut plus grand-chose !

### **Comment conservez-vous le safran séché ? Et dans quel conditionnement ?**

Au bout de 5 jours, quand les stigmates sont secs, je les mets d'abord dans des bocaux de 50 g (en pratique je n'ai jamais 50 g de stigmates, ce serait trop beau) puis ensuite dans des fioles en verre d'1 g, fermées hermétiquement par un bouchon de liège.

### **Autres questions**

#### **Comme pour le vin et le fromage, peut-on aussi parler d'affinage pour le safran ?**

Oui en effet le safran s'affine. La maturité optimale ou aromatique est obtenue au bout de 10 à 12 mois, et le safran se conserve 2 à 3 ans. L'idéal est donc de le consommer dans les 10 à 12 mois. L'affinage dépend surtout de la méthode de séchage et de conservation

#### **Une fois le safran obtenu, que faites-vous ? Produits dérivés, confiseries ?)**

Oui je fais des sirops, des cookies, des meringues, de la confiture (ananas, mirabelle, raisin, abricot), des madeleines. La nouveauté de cette année est le nougat (nature ou bergamote).

Avant toute utilisation, le safran doit être infusé. Soit à chaud pendant 1h30 ou alors à froid pendant 24 à 48 heures. Ainsi, il sera meilleur en bouche et l'infusion est un procédé plus économique au niveau de la quantité utilisée.

**Avez-vous une certification biologique ECOCERT ?** Non je ne l'ai pas demandé. Cependant, j'ai le même cahier des charges d'une personne certifiée AB.

#### **En dehors de la période de récolte automnale, quelles sont vos autres activités autour du safran ?**

- de novembre à décembre, il y a toute la partie récolte, conditionnement et les marchés (locaux, de Noël...);
- en Janvier, j'épande l'engrais naturel/bio (riche en phosphate et en potasse : guano, fumier de poule, vinasse de plante, coquillages broyés...);
- en février, je m'occupe de la fabrication des produits dérivés (qui ont cependant lieu toute l'année) et je participe des salons (de la gourmandise, du chocolat...);
- en Mars à Juin il y a toute la période de l'entretien des parcelles;
- cet été, je continuerai à planter des bulbes.

### **Autres ?**

- je suis également prestataire de service ; je me rends à l'école d'hôtellerie, je fais des conférences,
- je serai enfin chef d'exploitation le 1<sup>er</sup> janvier 2014, en individuel.

# Annexe 2 : pharmacopée européenne 7<sup>e</sup> édition, 2011

## CARACTÈRES

La plante entraîne une sensation de démangeaison et de brûlure sur la peau.

## IDENTIFICATION

A. L'ortie dioïque est une plante vivace. La racine principale, pivotante, émet des tiges souterraines, rampantes, à section plus ou moins quadrangulaire, d'où partent des racines secondaires adventives et de très nombreuses racicules brunâtres et chevelues. La tige, dressée, généralement non ramifiée, mesure environ de 3-5 mm de diamètre et de 0,3-1,5 m de hauteur, voire dans certains cas, 2,5 m de hauteur. Elle est quadrangulaire, de coloration vert-gris, couverte de poils courts et de poils urticants.

Les feuilles décussées mesurent de 30-150 mm de longueur et de 20-80 mm de largeur. Le pétiole est hispide et mesure généralement un peu moins d'un tiers de la longueur du limbe. Le limbe est ovale, acuminé, en cœur ou arrondi à la base et grossièrement dentelé ; la dent apicale est nettement plus large que les dents latérales. La face supérieure des feuilles est vert foncé et généralement mate, les 2 faces sont couvertes de poils courts serrés, mêlés à de longs poils urticants. Les 2 stipules sont linéaires-subulées et libres. Les inflorescences issues des aisselles des feuilles sont complexes, les fleurs sont unisexuées et sont généralement nettement plus longues que le pétiole, notamment chez les plantes mâles. Après la libération du pollen, les inflorescences mâles sont dressées selon un angle oblique ou à l'horizontale ; les inflorescences femelles pendent quand le fruit est mûr. Toutes les fleurs ont de longs pédoncules. Le périlanthe des fleurs mâles est divisé à mi-hauteur en sépales verts, identiques, élargis à la base, avec des poils courts et des poils urticants sur les bords. Les étamines sont identiques et opposées aux sépales, chacune possède un long filament blanchâtre incurvé vers l'intérieur avant la libération du pollen et qui se redresse ensuite. L'ovaire est rudimentaire, en forme de bouton ou de coupe. Le périlanthe des fleurs femelles est duveté ou poilu à l'extérieur, et constitué de segments extérieurs et de 2 segments intérieurs ; ces derniers sont 2 fois plus longs que les segments extérieurs. L'ovaire supère, ovale et uniloculaire est surmonté d'un large stigmate capité et en pinceau. Lors du mûrissement du fruit à une seule graine, les 2 segments internes du calice se replient tels des ailes sur le fruit.

B. L'ortie dioïque pour préparations homéopathiques satisfait à l'essai *Urtica urens* (voir Essai).

## ESSAI

**Urtica urens.** Le bord du limbe des feuilles n'est pas découpé en dents de scie 2 fois plus longues que larges. Les grappes de fleurs, à l'aisselle des feuilles, ont une taille supérieure à celle du pétiole de la feuille. Les fleurs unisexuées, apétales, ne sont pas réunies sur un même plant et sur une même grappe.

**Éléments étrangers (2.8.2) :** au maximum 5 pour cent.

**Perte à la dessiccation (2.2.32) :** au minimum 65,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C pendant 2 h sur 5,0 g de drogue finement découpée, si l'essai est réalisé afin de démontrer la fraîcheur de la drogue.

## Teinture mère

La teinture mère satisfait aux exigences de la monographie générale *Teintures mères pour préparations homéopathiques (2029)*.

## PRODUCTION

La teinture mère d'*Urtica dioica* L. est préparée par macération en utilisant de l'alcool de concentration appropriée.

## CARACTÈRES

**Aspect :** liquide brun-vert ou brun-orange.

## IDENTIFICATION

Chromatographie sur couche mince (2.2.27).

**Solution à examiner.** La teinture mère à examiner.

**Solution témoin.** Dissolvez 10 mg de *phénylalanine R* et 10 mg de *sérine R* dans un mélange à volumes égaux de *méthanol R* et d'*eau R* et complétez à 10 mL avec le même mélange de solvants.

**Plaque :** plaque au gel de silice pour CCM R.

**Phase mobile :** acide acétique glacial R, eau R, acétone R, butanol R (10:20:35:35 V/V/V/V).

**Dépôt :** 20 µL, en bandes.

**Développement :** sur un parcours de 10 cm.

**Séchage :** à l'air.

**Détection :** pulvérisez une solution de *ninhydrine R* à 1 g/L dans l'*alcool R*. Chauffez la plaque à 105-110 °C pendant 5-10 min, puis examinez à la lumière du jour dans les 10 min.

**Résultats :** voir ci-après la séquence des bandes présentes dans les chromatogrammes obtenus avec la solution témoin et la solution à examiner.

Haut de la plaque	
Phénylalanine : une bande violette à brun-rouge	4 bandes rouges à violettes
Sérine : une bande violet-rouge	Une bande violette Une bande violette
Solution témoin	Solution à examiner

## ESSAI

**Densité (2.2.5) :** 0,930 à 0,950.

**Ethanol (2.9.10) :** 40 pour cent V/V à 56 pour cent V/V.

**Méthanol (2.9.11) :** au maximum 0,10 pour cent V/V.

**Résidu sec (2.8.16) :** au minimum 1,1 pour cent.

01/2008:1624  
corrigé 6.0

## SAFRAN POUR PRÉPARATIONS HOMÉOPATHIQUES

### Croci stigma ad praeparationes homoeopathicas

## DÉFINITION

Stigmates séchés de *Crocus sativus* L., généralement joints par leur base à un style court.

## CARACTÈRES

Odeur aromatique caractéristique.

## IDENTIFICATION

A. Les stigmates, de couleur rouge orangé foncé, ont une longueur de 20 mm à 40 mm lorsqu'ils sont secs et de 35 mm à 50 mm environ après immersion dans l'eau. Les tubes, qui s'élargissent progressivement au sommet, présentent une incision sur l'un des côtés, et leur marge supérieure est ouverte et finement crénelée. Le style, qui porte 3 stigmates, est jaune pâle et sa longueur ne dépasse pas 5 mm.

B. Examinez au microscope en utilisant de la *solution d'hydrate de chloral R*. Le safran présente des cellules épidermiques allongées, comportant souvent une courte papille centrale, qui libèrent dans l'eau une matière colorante jaune ; la marge supérieure des stigmates présente des papilles de forme digitée d'une longueur pouvant atteindre 150 µm ; entre les papilles apparaissent des grains de pollen simples, globuleux,

Préparations  
homéopathiques



d'un diamètre de 100 µm environ, à exine finement ponctuée, à faisceaux vasculaires à petits vaisseaux spiralés, et sans fibres.

- C. Ecrasez avec précaution des stigmates de safran afin d'obtenir des particules et humectez avec 0,2 mL de *solution d'acide phosphomolybdique R*. Les particules virent au bleu en 1-2 min, ou s'entourent d'une auréole bleue.
- D. Chromatographie sur couche mince (2.2.27).

**Solution à examiner.** Ecrasez avec précaution à l'aide d'une baguette de verre 0,1 g de safran, puis humectez avec 0,2 mL d'eau R. Après 3 min, ajoutez 5 mL de *méthanol R*, puis laissez reposer pendant 20 min à l'abri de la lumière et filtrez à travers un tampon de laine de verre.

**Solution témoin.** Dissolvez 5 mg de *jaune naphтол R* dans 5 mL de *méthanol R* puis ajoutez une solution de 5 mg de *rouge Soudan G R* dans 5 mL de *chlorure de méthylène R*.

**Plaque :** plaque au gel de silice  $F_{254}$  pour CCM R.

**Phase mobile :** eau R, 2-propanol R, acétate d'éthyle R (10:25:65 V/V/V).

**Dépôt :** 10 µL de solution à examiner et 5 µL de solution témoin, en bandes.

**Développement :** sur un parcours de 10 cm.

**Séchage :** à l'air.

**Détection :** examinez à la lumière du jour.

**Résultats :** voir ci-après la séquence des bandes présentes dans les chromatogrammes obtenus avec la solution témoin et la solution à examiner.

Haut de la plaque	
Une bande rouge	2 bandes jaunes Une bande jaune intense (crocine)
Une bande jaune	
<b>Solution témoin</b>	<b>Solution à examiner</b>

**Détection :** examinez en lumière ultraviolette à 254 nm.

**Résultats :** voir ci-après la séquence des bandes présentes dans les chromatogrammes obtenus avec la solution témoin et la solution à examiner.

Haut de la plaque	
Une bande rouge	1 ou 2 bandes d'atténuation de fluorescence
Une bande jaune	Une bande d'atténuation de fluorescence
<b>Solution témoin</b>	<b>Solution à examiner</b>

**Détection :** pulvérisez de la *solution d'aldéhyde anisique R*. Examinez à la lumière du jour, en chauffant à 100-105 °C pendant 5-10 min.

**Résultats :** voir ci-après la séquence des bandes présentes dans les chromatogrammes obtenus avec la solution témoin et la solution à examiner.

Haut de la plaque	
Une bande rouge	1 ou 2 bandes rouges à violet-rouge
Une bande bleue à vert-bleu	Une bande rouge à violet-rouge 2 bandes bleues à vert-bleu Une bande bleue à vert-bleu intense (crocine)
<b>Solution témoin</b>	<b>Solution à examiner</b>

- E. Diluez 0,1 mL de solution à examiner (voir Identification D) avec 1 mL de *méthanol R*. Déposez 0,1 mL de cette solution sur un filtre de papier, laissez sécher et pulvérisez une solution de *diphénylborate d'aminoéthanol R* à 10 g/L dans le *méthanol R*. Examinez en lumière ultraviolette à 365 nm. La tache présente une intense fluorescence jaune-orangé.

#### ESSAI

**Pouvoir colorant.** Dans une fiole jaugée de 5 mL, introduisez 0,10 g de safran et complétez à 5,0 mL avec de l'eau distillée R. Bouchez la fiole et agitez toutes les 30 min pendant 8 h, puis laissez reposer pendant 16 h. Prélevez 1,0 mL de solution et complétez à 500,0 mL avec de l'eau distillée R. Mesurez l'absorbance (2.2.25) à 440 nm, en utilisant de l'eau distillée R comme liquide de compensation. L'absorbance n'est pas inférieure à 0,44.

**Éléments étrangers.** Examinez la drogue au microscope. Elle ne présente ni éléments à parois irrégulières, ni cristaux, ni grains de pollen contenant 3 pores germinatifs.

**Perte à la dessiccation (2.2.32) :** au maximum 10,0 pour cent, déterminé à l'étuve à 105 °C sur 0,200 g de safran.

**Cendres totales (2.4.16) :** au maximum 7,0 pour cent, déterminé sur le résidu obtenu dans l'essai de perte à la dessiccation.



## DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 3 avril 2015

<p align="center"><b>DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE</b></p> <p>présenté par : Claire PALOMARES</p> <p><u>Sujet</u> : Le safran, précieuse épice ou précieux médicament ?</p> <p><u>Jury</u> : Président : Mme LAURAIN-MATTAR Dominique, Professeur des universités Directeur : Mme LAURAIN-MATTAR Dominique, Professeur des universités</p> <p><u>Juges</u> : M. SONNTAG Jean-Claude, Pharmacien Mme MOREAU Blandine, Maître de conférences M. HERBETH Bernard, Pharmacien et chercheur à l'INSERM</p>	<p align="right">Vu, Nancy, le 4 mars 2015</p> <p align="center">Le Président du Jury      Directeur de Thèse</p> <p align="center">M. Laurain - Mattar      M. Laurain - Mattar</p> 
<p align="center">Vu et approuvé, Nancy, le 5 mars 2015</p> <p align="center">Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine,</p> 	<p align="right">Vu, Nancy, le 12 MARS 2015</p> <p align="center">Le Président de l'Université de Lorraine,</p>  <p align="center">Pierre MUTZENHARDT</p> <p align="right">N° d'enregistrement : 6835</p>

N° d'identification :

**TITRE**

**LE SAFRAN, PRECIEUSE EPICE OU PRECIEUX MEDICAMENT ?**

Thèse soutenue le 3 avril 2015

Par PALOMARES Claire

- **RESUME :**

Cette étude se propose d'effectuer un tour d'horizon, dans le temps et l'espace de nos connaissances concernant le safran, lequel provient des stigmates de la plante *Crocus sativus L.*

Connue depuis la plus haute antiquité pour ses qualités tinctoriales et son arôme à nul autre pareil, cette épice est la plus chère du monde et, pour cette raison, la plus falsifiée. L'étude botanique de la plante présente ses différentes parties. Son mode de culture et de récolte sont abordés.

Parmi les composés chimiques contenus dans le safran, la crocine et le safranal se distinguent de par leur action thérapeutique.

Le safran est utilisé depuis des siècles dans l'art culinaire, dans le domaine des cosmétiques et des teintures et, dans la médecine traditionnelle.

Les recherches actuelles concernant l'usage de cette épice en tant que drogue pharmaceutique sont inventoriées et discutées. Un éventail de possibilités d'utilisation s'ouvre pour le safran : antidépresseur, anxiolytique, aphrodisiaque, anti-carcinogène, antispasmodique, analgésique, etc.

**MOTS CLES :**

- *Crocus sativus L.*
- Stigmates
- Crocine
- Safranal
- Propriétés pharmacologiques
- Dépression
- Compléments alimentaires

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
<b><u>Professeur Dominique LAURAIN-MATTAR</u></b>	<b><u>Laboratoire de pharmacognosie, Faculté de Pharmacie de Nancy</u></b>	Expérimentale <input type="checkbox"/>
		Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/>
		Thème 1,3,4 et 5

**Thèmes**

1 – Sciences fondamentales  
3 – Médicament  
5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement  
4 – Alimentation – Nutrition  
6 – Pratique professionnelle