

ANNÉE 2016

N° 002

THÈSE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

par

Julie BOUSSONNIÈRE

Présentée et soutenue publiquement le 29 avril 2016

Étude du genre Salix: de la découverte de l'aspirine aux utilisations actuelles de la drogue

Président : Mr POUCHUS Yves-François, Professeur de botanique et cryptogamie

Membres du jury : Mme SALLENAVE-NAMONT Claire, Maître de conférences de botanique

Mme MALGARINI Gwenaëlle, Docteur en pharmacie

Remerciements

À Monsieur Yves-François POUCHUS, Président du Jury,

Pour l'honneur que vous me faites de présider cette thèse, veuillez recevoir l'expression de ma sincère reconnaissance.

À Madame Claire SALLENAVE-NAMONT, Directeur de thèse,

Pour avoir accepté d'encadrer ce sujet, pour votre gentillesse et votre disponibilité. Recevez mes sincères remerciements.

À Madame Gwenaëlle MALGARINI, Jury de thèse,

Pour avoir accepté de faire partie du jury, veuillez trouver l'expression de ma sincère reconnaissance. Je tiens à vous remercier, Mr Malgarini et toute votre équipe pour votre accueil chaleureux et tout ce que vous m'avez apporté au cours du stage de 6^{ème} année.

À Gaby, pour ta précieuse relecture. Bon courage.

À mes parents, ma famille, pour m'avoir soutenue depuis le début de mes études.

À mes amis rencontrés au fil de ces études, pour tous les bons moments partagés avec vous et ceux qui restent à venir. Merci pour votre soutien.

Table des matières

Liste des illustrations	8
Liste des abréviations.....	10
Introduction.....	11
Chapitre I - Historique, du saule à l'aspirine	12
A. Le saule, un usage millénaire.....	13
1. L'Antiquité (3000 av. J.-C. - 476)	13
a) La civilisation sumérienne	13
b) La civilisation babylonienne	13
c) La civilisation chinoise	13
d) L'Égypte antique.....	13
e) Les Grecs et Romains	14
2. Époque moderne (1492 - 1789)	15
a) La « poudre des jésuites »	15
b) Stone, la première publication scientifique.....	16
c) De nombreux ouvrages mentionnant le saule	17
3. Époque contemporaine.....	17
B. De l'écorce de saule à la salicine.....	18
1. Découverte du principe actif du saule : la salicine.....	18
a) Isolement de la salicine	18
b) Caractéristiques de la salicine	19
2. Utilisation de la salicine.....	19
a) La salicine contre la fièvre	19
b) La salicine contre les rhumatismes articulaires aigus	20
c) Autres propriétés	20
C. Vers l'acide salicylique.....	21
1. Synthèse de l'acide salicylique	21
a) Première synthèse de l'acide salicylique	21
b) Vers une synthèse industrielle.....	22

2.	Des salicylates dans d'autres végétaux	22
a)	La reine-des-prés.....	22
b)	La gaulthérie	23
3.	Utilisations des sels d'acide salicylique.....	23
a)	Action antipyrétique.....	23
b)	Traitement du rhumatisme articulaire aigu	23
c)	Activité antiseptique	24
d)	Autre utilisations des sels.....	24
4.	Le salol.....	24
D.	De l'acide acétylsalicylique à l'aspirine	24
1.	Synthèse de l'acide acétylsalicylique.....	24
a)	Gerhardt, la synthèse non identifiée.....	24
b)	L'acide acétylsalicylique volontairement synthétisé	25
2.	Exploitation de l'acide acétylsalicylique par Bayer.....	25
a)	La société Bayer à l'origine de l'aspirine	25
b)	La « redécouverte » de l'acide acétylsalicylique	26
c)	Controverse sur l'inventeur de l'aspirine.....	27
d)	La marque aspirine.....	27
3.	Etudes du profil de l'aspirine	28
4.	Le succès de l'aspirine	29
a)	Une réussite commerciale	29
b)	Les autres grands noms de l'acide acétylsalicylique en France.....	30
E.	Utilisations en 2016	32
1.	Acide salicylique.....	32
a)	Propriétés	32
b)	Utilisations thérapeutiques.....	32
2.	Acide acétylsalicylique	32
a)	Mécanisme d'action	32
b)	Utilisations thérapeutiques.....	33

Chapitre II - Etude botanique du genre *Salix* 34

A.	Classification botanique	35
1.	Evolution de la classification des Angiospermes.....	35
a)	Prémices de la classification	35
b)	Premières classifications scientifiques.....	35
c)	Premières classifications évolutives.....	37
d)	Classifications contemporaines prémoléculaires	38
e)	Classification phylogénétique moléculaire actuelle.....	38
2.	La place du genre <i>Salix</i> dans le vivant.....	41
B.	Description botanique	48
1.	Caractères généraux des Salicacées	48
a)	L'appareil végétatif.....	48
b)	La fleur.....	48
c)	Le fruit	50
d)	Caractéristiques environnementales.....	50
2.	Caractères des quatre principales espèces utilisées en phytothérapie: <i>S. alba</i> L. , <i>S. daphnoides</i> Vill. , <i>S. fragilis</i> L. et <i>S. purpurea</i> L.	52
a)	<i>Salix alba</i> L.	52
b)	<i>Salix daphnoides</i> Vill.	55
c)	<i>Salix fragilis</i> L.	57
d)	<i>Salix purpurea</i> L.	60

Chapitre III - La drogue..... 63

A.	Définitions	64
1.	Définitions de la pharmacopée européenne	64
a)	Droge végétale	64
b)	L'écorce de saule	64
B.	Identification	65
1.	Macroscopique.....	65
a)	L'écorce	65
b)	La poudre	65
2.	Microscopique.....	66

3.	Identification par chromatographie.....	67
4.	Organoleptique.....	67
C.	Contrôle de qualité	67
D.	Composition chimique.....	68
 Chapitre IV - Etude de l'écorce de <i>Salix Sp</i>.....		71
A.	Pharmacologie.....	72
1.	Effet anti-inflammatoire.....	72
a)	Rappel sur les mécanismes de l'inflammation.....	72
b)	Mécanismes d'action.....	76
2.	Effet antalgique	80
3.	Effet anti-pyrétique	80
4.	Effet anti-agrégant plaquettaire.....	81
5.	Effet antinéoplasique.....	81
B.	Pharmacocinétique	82
1.	Etude <i>in vitro</i>	82
2.	Etude chez l'animal.....	83
3.	Chez l'Homme	84
a)	Absorption et métabolisation	84
b)	Distribution	84
c)	Elimination.....	85
C.	Toxicologie.....	85
1.	Effets indésirables	85
a)	Troubles gastro-intestinaux.....	85
b)	Réactions allergiques	86
c)	Inhibition de l'agrégation plaquettaire	86
2.	Contre-indications et précautions.....	86
a)	Femmes enceintes et allaitement.....	86
b)	Enfants	87
c)	Durée d'utilisation	87
3.	Interactions médicamenteuses.....	87
a)	Médicaments de l'hémostase	87

b) Salicylés	88
4. Etudes toxicologiques	88
Chapitre V - Utilisations du saule	89
A. Utilisations thérapeutiques	90
1. Indications	90
a) Généralité	90
b) Arthrose	91
c) Arthrite	92
d) Polyarthrite rhumatoïde	92
e) Douleur lombaire	93
f) Céphalée	94
2. Posologie	95
3. Exemples de complément alimentaire disponible	97
B. Utilisations non thérapeutiques	98
1. L'osier	98
a) L'osiericulture	98
b) Les différentes catégories d'osiers	98
2. Applications écologiques	99
a) La phytoremédiation par le saule	99
b) Taillis à très courte rotation de saules	100
Conclusion	101
Glossaire des termes botaniques	102
Bibliographie	105

Liste des illustrations

Figure 1 : Structure de la salicine.....	18
Figure 2 : Du saule à l'acide salicylique	21
Figure 3 : Synthèse de Kolbe	22
Figure 4 : Structure de l'acide acétylsalicylique.....	25
Figure 5 : Laboratoire de pharmacologie chez Friedr. Bayer & co à la fin des années 1980 ..	26
Figure 6 : Premier flacon en verre de 250 gr d'aspirine	29
Figure 7 : Publicité pour la Rhodine	30
Figure 8 : Publicité pour l'Aspirine du Rhône.....	31
Figure 9 : Clef de la méthode de Tournefort (1700)	36
Figure 10 : Classification APG III	40
Figure 11 : Place des végétaux dans le vivant	41
Figure 12 : Schéma de classification des Embryophytes	42
Figure 13 : Aperture d'un grain de pollen de <i>Salix daphnoides</i> au microscope électronique à balayage.....	44
Figure 14 : Classification simplifiée des Angiospermes d'après l'APG III	44
Figure 15 : Cladogramme des Triporées d'après l'APG III	45
Figure 16 : Cladogramme des Rosidées d'après l' APG III	46
Figure 17 : <i>Salix herbacea</i>	48
Figure 18 : <i>Salix caprea</i> (à gauche) et <i>Populus nigra</i> (à droite).....	48
Figure 19 : Fleurs de saule (à gauche) et de peuplier (à droite).....	49
Figure 20 : Fleur femelle de saule entière, en coupe transversale et en coupe longitudinale ..	49
Figure 21: Pollen de <i>Salix daphnoides</i> (à droite) et de <i>Populus tremula</i> (à gauche) au microscope électronique à balayage	50
Figure 22 : Fruit et graine de <i>Salix fragilis</i> (à gauche) et de <i>Populus alba</i> (à droite).....	50
Figure 23 : Répartition mondiale des Salicacées.....	51
Figure 24 : <i>Populus tremula</i>	51
Figure 25 : Port de <i>Salix alba</i>	53
Figure 26 : Rameaux et bourgeons de <i>Salix alba</i>	53
Figure 27 : Feuilles de <i>Salix alba</i>	54
Figure 28 : Fleurs femelles de <i>Salix alba</i>	54
Figure 29 : Fleurs mâles de <i>Salix alba</i>	54
Figure 30 : Port de <i>Salix daphnoides</i>	55
Figure 31 : Rameaux et bourgeons de <i>Salix daphnoides</i>	56
Figure 32 : Feuilles de <i>Salix daphnoides</i>	56

Figure 33 : Fleurs femelles de <i>Salix daphnoides</i>	57
Figure 34 : Fleurs mâles de <i>Salix daphnoides</i>	57
Figure 35 : Port <i>Salix fragilis</i>	58
Figure 36 : Rameaux et bourgeons de <i>Salix fragilis</i>	58
Figure 37 : Feuilles <i>Salix fragilis</i>	59
Figure 38 : Fleurs femelles de <i>Salix fragilis</i>	59
Figure 39 : Fleurs mâles de <i>Salix fragilis</i>	59
Figure 40 : Port de <i>Salix purpurea</i>	60
Figure 41 : Rameaux et bourgeons de <i>Salix purpurea</i>	61
Figure 42 : Feuilles des <i>Salix purpurea</i>	61
Figure 43 : Fleurs femelles <i>Salix purpurea</i>	62
Figure 44 : Fleurs mâles de <i>Salix purpurea</i>	62
Figure 45 : Écorce de saule	65
Figure 46 : Dessin pour l'identification microscopique de l'écorce de saule pulvérisée	66
Figure 47 : Structure de la salicortine, salicine, fragiline et populine.....	69
Figure 48 : Structure de la saligénine, l'acide salicylique, la triandrine et la vimaline	70
Figure 49 : Activation plaquettaire au cours des premières étapes de la phase vasculaire	74
Figure 50 : Métabolisme de l'acide arachidonique.....	75
Figure 51 : Effet inhibiteur de l'extrait STW 33-I et des différentes fractions sur la COX-1, la COX-2 et la 5-LOX	78
Figure 52 : Métabolisation de la salicine.....	84

Liste des abréviations

5-LOX : 5-lipo-oxygénase

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien

APG : Angiosperm phylogeny group

CCM : Chromatographie sur couche mince

COX : Cyclo-oxygénase

EMA : Agence européenne du médicament

ESCOF : European scientific cooperative on phytotherapy

ETM : Elément trace métallique

EVA : Echelle visuelle analogique

HMPC : Committee on herbal medicinal products

IFN- γ : Interféron gamma

IL : Interleukine

LPS : Lipopolysaccharide

LT : Leucotriène

NO : Monoxyde d'azote

NOS : NO synthases

OMS : Organisation mondiale de la santé

PAF : Facteur d'activation plaquettaire

PGE2 : Prostaglandine E2

PLA2 : Phospholipase A2

ROS : Espèce réactive de l'oxygène

SCUR : Société chimique des usines du Rhône

TNF- α : Tumor necrosis factor alpha

TTCR : Taillis à très courte rotation

TXA2 : Thromboxane A2

VEGF : Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire

WOMAC : Western Ontario and McMaster universities osteoarthritis index

Introduction

Depuis la nuit des temps, les humains et les animaux utilisent les plantes pour leurs vertus curatives et se nourrir. Les premiers textes écrits sur la médecine par les plantes sont gravés sur des tablettes d'argile en caractères cunéiformes et datent de la civilisation sumérienne, 3000 ans av. J.-C. Durant des milliers d'années, la phytothérapie a constitué la principale source de remède contre un grand nombre de maladies. Elle est encore abondamment utilisée avec succès dans le monde par des nombreux Hommes pour qui la médecine occidentale reste en grande partie inaccessible.

Dans les pays développés, avec l'avènement de la chimie moderne et la découverte de nouveaux médicaments, la phytothérapie a souvent été reléguée au second plan comme des « remèdes de grand-mère ».

Il ne faut pas oublier que de nombreux principes actifs de médicaments actuels proviennent du monde végétal. On peut ainsi citer la morphine antalgique extraite du pavot ; la quinine antipaludique provenant du quinquina ; le taxotère et la vincristine, médicaments anticancéreux issus de l'if et de la pervenche de Madagascar ; la digitale fournissant la digitaline, un cardiotonique et l'aspirine, après transformation, provenant du saule ... Le monde végétal reste toujours une source d'inspiration pour découvrir des nouvelles molécules.

Je me suis intéressée dans ce travail au genre *Salix*, de la découverte de l'aspirine aux utilisations actuelles de la drogue. Dans un premier temps nous verrons les utilisations anciennes du saule jusqu'à la naissance de l'aspirine. Dans un second temps, nous étudierons les caractéristiques botaniques de la famille du saule : les salicacées ainsi que les espèces utilisées en phytothérapie. Après l'étude de la drogue, nous détaillerons les différentes propriétés pharmacologiques et les utilisations actuelles du saule.

Chapitre I - Historique, du saule à l'aspirine

A. Le saule, un usage millénaire

1. L'Antiquité (3000 av. J.-C. - 476)

L'utilisation du saule remonte à l'Antiquité, il y a environ 6000 ans. Les plantes étaient alors utilisées pour se nourrir et se soigner. (1)

a) La civilisation sumérienne

Les Assyriens de la période sumérienne (3500 av. J.-C. - 2000 av. J.-C.) ont laissé derrière eux des tablettes d'argiles décrivant l'utilisation des feuilles de saule contre les états inflammatoires. (2) Ces tablettes contiennent une liste d'une douzaine de prescriptions utilisant entre autres des carapaces de tortue, de la peau de serpent, du lait mais aussi des plantes telles que le myrte, le thym, la figue, la date et le saule. (3)

b) La civilisation babylonienne

La civilisation babylonienne (605 av. J.-C. - 562 av. J.-C.) utilisait le saule pour traiter la fièvre commune, la douleur et les inflammations. (1)

c) La civilisation chinoise

Il y a plus de 2000 ans la civilisation chinoise utilisait des décoctions de jeunes pousses de saule pleureur (*Salix babylonica* L.) et d'écorce de peuplier (*Populus alba* L.) pour soigner les fièvres rhumatismales, les rhumes, les hémorragies et les goitres. Ces décoctions étaient également utilisées comme antiseptique des plaies et des abcès.

L'écorce d'une autre espèce de saule (*Salix purpurea* L.) a été utilisée en Birmanie pour le traitement des rhumatismes. (4)

d) L'Égypte antique

On retrouve des traces de l'utilisation du saule par les Égyptiens dans le papyrus d'Ebers. Il s'agit de l'un des plus anciens traités médicaux ; il date du XVI^e siècle av. J.-C. Long de vingt mètres et large de trente centimètres, il représente la plus volumineuse compilation des connaissances médicales de l'époque. Ce document non signé fut découvert, sans être compris, par Edwin Smith en 1862, entre les jambes d'une momie à Louxor. En 1873, Georg Moritz

Ebers, égyptologue allemand, racheta le papyrus en ignorant tout de son contenu. C'est de retour à l'université de Leipzig, en Allemagne, qu'il va prendre le temps et la patience de le traduire pour y découvrir de nombreux remèdes.

Au milieu des 877 paragraphes, le papyrus mentionne l'écorce de saule pour faire baisser les fièvres. (5) Il est également décrit des états inflammatoires répondant favorablement à la prise de décoction de feuille de saule : « *Lorsque vous examinez un homme avec une plaie irrégulière [...] et que la plaie est enflammée [...] il y a une concentration de chaleur ; les lèvres de cette plaie sont rouges et que l'homme est chaud en conséquence [...] alors vous devez faire une substance refroidissante pour lui tirer la chaleur à l'extérieur [...] avec des feuilles de saules.* » En outre, on y retrouve des alternatives telles que l'oignon écrasé dans le miel et la bière ou un cataplasme de chauve-souris hachée, d'excréments de guêpes et de lait frais. (2)

e) Les Grecs et Romains

Avec le déclin de l'Égypte des pharaons est arrivé l'âge d'or de la Grèce. Athènes va dominer militairement et intellectuellement le monde occidental. Les Grecs vont se nourrir des connaissances égyptiennes grâce aux échanges via la Méditerranée et répandront l'usage de l'écorce de saule en Europe. (5)

Hippocrate (460 av J.-C. - 370 av J.-C.) célèbre médecin grec, considéré comme le « père de la médecine », recommande aux patients fiévreux ou douloureux, de mâcher l'écorce de saule. Il prescrit également des infusions de feuilles de saule pour soulager les fortes douleurs de l'accouchement. (1)

Aulus Cornelius Celsus, nommé Celse, soigne les femmes souffrant d'un prolapsus de l'utérus avec un concentré de feuilles de saule bouillies dans du vinaigre. Il décrit dans un de ses ouvrages encyclopédiques *De re medica* les quatre signes de l'inflammation : *rubor* (rougeur), *calor* (chaleur), *tumor* (gonflement) et *dolor* (douleur). (4)

Dioscoride (25 - 90), médecin grec au service de l'armée romaine, continue de prescrire l'écorce de saule près de 500 ans après Hippocrate pour ses propriétés antalgiques et anti-inflammatoires. (1) Dans son traité médical *De materia medica* qui fut utilisé jusqu'au XVI^e siècle, Dioscoride rassemble les principales connaissances de l'époque sur l'utilisation médicale des végétaux, animaux et minéraux. Il utilise des extraits aqueux de feuilles de saule bouillies ou de la cendre d'écorce de saule pour traiter les cors, les maladies de la peau et la goutte. (4) « *Les feuilles, hachées menu et bues avec un peu de poivre et du vin soulagent ceux*

qui souffrent de coliques. La décoction de ces feuilles et de l'écorce est un excellent remède pour la goutte. » (6) Il conseille aussi l'usage de cet arbre contre les douleurs auriculaires : « *Le suc provenant des feuilles ou de l'écorce de saule, mêlé avec du miel rosat et de l'écorce de grenade, est utilisé contre les douleurs d'oreilles.* » (7)

Pline l'Ancien (23 - 79) dans son traité d'histoire naturelle reconnaît les actions kératolytiques des préparations contenant du saule. Il recommande une pâte réalisée à partir de cendre de l'écorce pour enlever les cors et les callosités. (4) Il donne également une description très voisine de celle de Dioscoride « *Chacun [de ces sucs], même avec du miel rosat et de l'écorce de grenade, s'applique chaudement par instillation pour les maux d'oreilles. Les fleurs bouillies et incorporées avec de la cire, servent aux mêmes usages et s'appliquent encore aux goutteux.* » (7)

Galien (129 - 216) qui étudie en Égypte et travaille en Grèce, utilise les propriétés antiseptiques des feuilles de saules dans le traitement de divers affections de la peau telles que les plaies, les ulcères et l'érysipèle. (3,4) Il est le premier à décrire l'effet anti-inflammatoire et antipyrétique des feuilles de saule. (8)

Au début du I^{er} siècle, le saule est un remède commun du monde civilisé qui a les faveurs des grands médecins et des petits guérisseurs. Les écrits grecs, romains mais aussi égyptiens sont traduits et étudiés. (3,5)

Plus tard, au Moyen Âge on recommande dans les recueils de recettes, l'écorce et les feuilles de saule contre la pleurésie et les maladies du foie et de la rate. Cependant ce remède était très peu utilisé. (9)

2. Époque moderne (1492 - 1789)

a) La « poudre des jésuites »

Les connaissances thérapeutiques des plantes médicinales se sont répandues à travers le monde. La diffusion de ces savoirs a provoqué une confusion entre l'écorce de saule contenant la salicine et celle du quinquina contenant la quinine. La poudre d'écorce de ces deux arbres a un goût amer et est utilisée contre la fièvre. Le quinquina appelé « l'arbre à fièvre » pousse en Amérique du Sud et était utilisé pour ses vertus fébrifuges. (8) On sait aujourd'hui que la quinine est efficace contre le paludisme.

En 1633, Calancha, un moine vivant au Pérou, décrit la façon dont l'écorce du quinquina, réduite en poudre, guérit les fièvres. La légende rapporte qu'en 1638 cette écorce sauva la comtesse de Chichon, femme du vice-roi du Pérou. (10)

L'écorce du quinquina est apportée en Europe par les jésuites, elle est alors nommée « écorce des jésuites » ou « écorce du Pérou ». (8) Dès 1666, Sydenham, grand médecin anglais, mentionne la poudre des jésuites dans son livre *Methods for Curing the Fevers*. Ce traitement fut au départ ignoré par les autres pays européens notamment en France, jusqu'à la guérison grâce cette écorce du fils de Louis XIV, le grand dauphin de France, souffrant probablement du paludisme. (11) Elle fut utilisée pendant deux siècles avant qu'on ait pu extraire le principe actif, la quinine au goût amer caractéristique.

b) Stone, la première publication scientifique

En 1757, le révérend Edward Stone goûte par hasard l'écorce de saule dont l'amertume lui rappelle l'écorce des jésuites. Il pense donc que le saule pouvait avoir les mêmes propriétés que le quinquina, le meilleur fébrifuge connu à l'époque. Pour ces expérimentations, il récolte l'écorce d'un saule blanc qu'il sèche et réduit en poudre. Il étudie son action sur 50 personnes souffrant de fièvre en administrant 20 grains (environ 1 gramme), toutes les 4 heures. Ce traitement fonctionne sur quasiment tous les patients, sauf sur ceux souffrant de fièvre quarte, pour les lesquels il est nécessaire de rajouter un peu de poudre d'écorce du Pérou.

Stone remarque également que le saule s'inscrit dans la théorie des signatures. En effet cet arbre pousse dans des endroits humides ou marécageux, souvent les pieds dans l'eau, ce qui suggère qu'il peut soigner les maux causés par l'humidité tels que les maladies fébriles.

Il va écrire la première communication scientifique relative au saule intitulée *An account of the success of the bark of the willow in the cure of agues*. Sa lecture au président de la Royal Society of Medicine le 25 avril 1763 va relancer l'intérêt pour le saule. (7,8)

D'autre part, il était intéressant de trouver avec le saule une substitution locale à la poudre des jésuites car son coût était élevé et elle devenait rare notamment à cause du blocus continental imposé par Napoléon, visant à détruire le commerce britannique au début du XIX^e. En 1798, William White, apothicaire anglais, annonce que cette substitution est un succès, et que de grosses économies sont réalisées. (2,4)

c) De nombreux ouvrages mentionnant le saule

En 1554, Matthiolo, médecin et botaniste italien, mentionne dans son ouvrage de botanique de nouvelles indications, contrairement à beaucoup d'auteurs de l'époque qui reprennent les indications de Dioscoride. Il emploie les feuilles fraîches en lavements contre l'insomnie et les répand autour du lit des personnes fébriles. Il fait boire une décoction de saule ou une lixiviation des cendres pour détacher et tuer les sangsues restées attachées dans le gosier. (9)

Nicolas Lemery, apothicaire de Rouen puis médecin de l'Académie royale des sciences, décrit dans son *Dictionnaire universel des drogues simples*, publié pour la première fois en 1698, différentes espèces de saule et ses indications : « *L'écorce, les feuilles et les semences du saule sont astringentes et rafraîchissantes ; on fait prendre la décoction pour arrêter les ardeurs de Vénus et les hémorragies ; on en lave aussi les jambes pour les insomnies et pour les fièvres ardentes.* » (7,8,12)

En 1778, Pierre Konig publie *De cortice salicis albae ejusque in medicina usu* dans lequel il prône l'efficacité de l'écorce de saule : « [...] *non seulement dans les fièvres intermittentes récentes mais encore dans celles qui duraient déjà depuis fort longtemps.* » (7)

3. Époque contemporaine

Au début du XIX^e siècle, nombreux sont les médecins qui ordonnent avec succès l'écorce de saule dans leur ouvrage, tel que Gilibert (1798), Coste et Wilmet (1793), Wauters (1810), Barbier (1837), Cazin (1854) et bien d'autres. (9)

En 1854, dans son traité sur les plantes médicinales indigènes, Cazin conclut, grâce à de nombreuses observations, que l'écorce de saule, administrée à forte dose (le double ou le triple de l'écorce du Pérou), compte autant de succès que le quinquina dans les fièvres intermittentes ordinaires.

Il emploie l'infusion d'écorce de saule dans les ulcères et la décoction en lavement comme anthelminthique. Il l'utilise également par voie externe comme antiseptique contre les gangrènes et la « pourriture de l'hôpital ». (13)

Paul Fournier rassemble en 1948, dans *Le livre des plantes médicinales et vénéneuses de France*, les propriétés du saule connues à la fin de la Seconde Guerre mondiale. Il décrit le saule, pris en petite quantité, comme tonique, aiguisant l'appétit, favorisant la digestion et

agissant favorablement sur les glandes sécrétrices. Il est également indiqué contre les hémorragies internes passives, le rhumatisme aigu et chronique, les diarrhées chroniques et les gastralgies.

Fournier rapporte les observations du docteur Henri Leclerc sur l'effet sédatif et antispasmodique du saule noir d'Amérique. Dans l'hypothèse où tous les saules possèdent des principes chimiques à peu près identiques, le docteur Leclerc prescrit de l'extrait fluide de chatons du saule blanc avec succès dans l'insomnie des neurasthéniques, contre l'éréthisme génital et dans divers dysménorrhées avec douleurs et troubles nerveux. (9)

B. De l'écorce de saule à la salicine

1. Découverte du principe actif du saule : la salicine

a) Isolement de la salicine

Trois pharmaciens travaillent au même moment sur l'écorce de saule. En 1825, Fontana, pharmacien italien, isole de petites quantités impures d'un glycoside qu'il appela salicine. En 1828, un pharmacien allemand nommé Buchner obtient lui aussi une petite quantité de salicine mais toujours impure. C'est un an plus tard, en 1829, que Pierre Joseph Leroux, pharmacien français, isole d'importantes quantités de cristaux de salicine pure à partir de l'écorce de saule. (7) Il poursuit son travail sur la salicine et démontre la même année que la salicine est un glycoside de l'alcool salicylique. Il améliore également le procédé d'extraction pour obtenir 30 grammes de salicine à partir de 1500 grammes d'écorce. Quelques années plus tard, Merk trouve un procédé d'extraction deux fois moins coûteux. (8)

La salicine reçoit le nom de salicoside une fois que la structure d'hétéroside du glucose est mieux connue. (7)

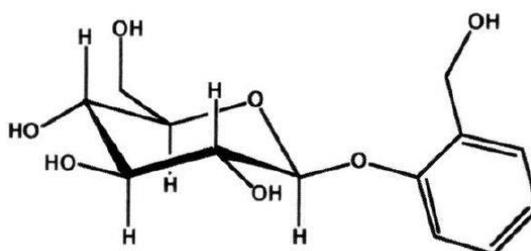


Figure 1: Structure de la salicine (7)

b) Caractéristiques de la salicine

Les principales caractéristiques de la salicine sont rapidement connues et diffusées. La salicine a un aspect nacré et une saveur très amère. Ce glycoside est un peu soluble dans l'eau froide, très soluble dans l'eau chaude et insoluble dans l'éther et dans les huiles volatiles.

Plusieurs réactions chimiques permettent également de caractériser la salicine. Par exemple, le clivage de la salicine en saligénine et en glucose par la synaptase (enzyme présent dans l'amande amère).

On la décrit, entre autre, comme analogue à la populine du peuplier. (8)

2. Utilisation de la salicine

a) La salicine contre la fièvre

➤ Premier essai des propriétés fébrifuges des cristaux pur de salicine

En 1829, après avoir isolé des cristaux de salicine pure, Leroux donne deux flacons à un chirurgien-major de l'hôpital militaire d'Arras pour effectuer quelques essais sur les fièvres intermittentes. Les résultats seront jugés « avantageux ». Leroux adressa alors une communication à l'Académie royale des sciences. Guy-Lussac et Magendie chargés de l'examen critique en concluent que la salicine possède incontestablement de propriétés fébrifuges à un degré voisin du sulfate de quinine. (7)

➤ La salicine comme succédané du sulfate de quinine

La salicine a été employée avec succès dans les fièvres intermittentes comme succédané de la quinine, cependant elle doit être administrée à des doses plus élevées. Selon le travail de Macari, la posologie de salicine doit être de 1 à 3 grammes, répétée une ou plusieurs fois par jour. Il note que la première dose diminue l'intensité et la durée de l'accès de fièvre suivant mais coupe rarement la fièvre d'emblée. Dans les cas de fièvres pernicieuses rebelles, le recourt au sulfate de quinine est toujours nécessaire. (13)

➤ Quelques réserves à l'utilisation de la salicine

Même si les propriétés antipyrétiques de la salicine sont reconnues au XIX^e siècle, elles suscitent quelques réticences. Premier exemple dans la flore médicale de 1818, de Chaumetton

et al. Ils rapportent que certains auteurs considèrent le saule comme un fébrifuge aussi puissant que le quinquina, mais qu'on ne doit toutefois pas accorder une confiance illimitée à ses propriétés fébrifuges, car il est utilisé dans des fièvres intermittentes sans aucun succès.

Dans son édition de 1850, Dorvault émet les mêmes doutes. Malgré l'apparence semblable de la salicine et du sulfate de quinine, il faut beaucoup de salicine pour remplacer la quinine et cela n'est pas toujours suffisant.

Quant à Trousseau et Pidoux, leurs doutes portent sur l'efficacité de ces deux plantes dans leur traité de thérapeutique en 1841. « *Il est bien probable que le saule, ainsi que la plupart des succédanés du quinquina, ne jouit d'aucune vertu fébrifuge* ».

Les mêmes réserves sont émises par Foy selon les essais thérapeutiques dont il a été témoin. (8)

Selon Cazin, l'écorce de saule en poudre, teinture, extrait, etc., est bien plus efficace que la salicine, tout comme le quinquina est plus efficace que le sulfate de quinine. (13)

Cependant dans les traités de médecine et de thérapeutique de la fin du XIX^e siècle, l'efficacité de la salicine ne semble plus discutée.

b) La salicine contre les rhumatismes articulaires aigus

En 1874, Mac Lagan médecin écossais recherche un remède contre le rhumatisme articulaire aigu. Influencé par la théorie des signatures, il s'intéresse aux Salicacées, connues pour contenir de la salicine. Après avoir lui-même pris 2 grammes (environ 30 grains) de salicine sans ressentir le moindre inconvénient, il donne 12 grains, toutes les trois heures, à un patient atteint de rhumatisme articulaire avancé. Les résultats dépassent ses espérances avec la chute de la fièvre, une diminution de la douleur et de l'enflure des articulations. Il observe les mêmes résultats chez huit autres patients rhumatisants et publie ces résultats dans *The Lancet*. (8)

c) Autres propriétés

La salicine était également employée par certains médecins dans des cas de névralgie faciale intermittente et de toux chronique suite à des affections aiguës de la poitrine. (13)

C. Vers l'acide salicylique

1. Synthèse de l'acide salicylique

a) Première synthèse de l'acide salicylique

En 1838, Piria, chimiste italien, travaillant à Paris dans les laboratoires de la Sorbonne, prépare l'acide salicylique à partir de la salicine. La première étape consiste à chauffer la salicine en présence d'un oxydant fort pour obtenir par distillation l'aldéhyde salicylique. Il synthétise ensuite l'acide salicylique par addition de potasse et d'acide chlorhydrique.

Cependant cette synthèse n'était pas très pratique donc d'autres méthodes furent mises au point.

(7)

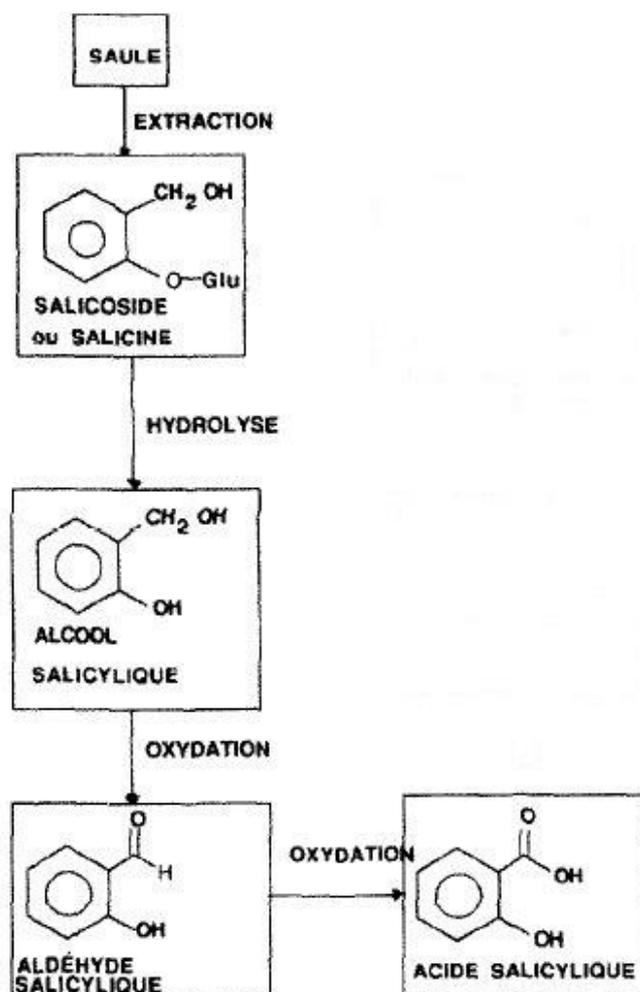


Figure 2 : Du saule à l'acide salicylique (8)

b) Vers une synthèse industrielle

En 1860, Hermann Kolbe met au point une technique de préparation permettant une production industrielle d'acide salicylique. Il a l'idée de réaliser l'addition de l'ion phénate sur le dioxyde de carbone en présence de soude à 200°C afin d'obtenir un salicylate disodique. Cependant cette réaction a un rendement très faible. La méthode est ensuite améliorée par Schmitt en 1885 en opérant sur pression. (7,8)

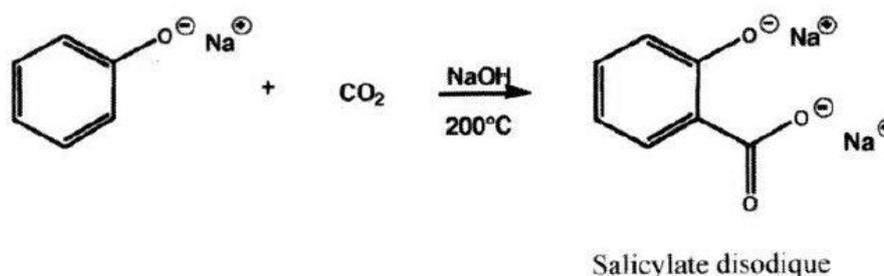


Figure 3 : Synthèse de Kolbe (7)

La première production industrielle est réalisée en 1874, à Dresde en Allemagne, par un élève de Kolbe, von Heyden. Il ouvre la première usine de dérivés salicyliques : la « Salicylsäurefabrick Dr von Heyden » rebaptisée par la suite « Chemische Fabrik F. von Heyden AG ». (4) L'acide salicylique produit, sous forme de salicylate de sodium, est dix fois moins cher que celui extrait du saule. (2) Cette production industrielle permet surtout une commercialisation non pas en tant que médicament mais en tant qu'antiseptique. (8)

2. Des salicylates dans d'autres végétaux

D'autres végétaux sont également étudiés pour leurs actions antalgiques. On trouve des salicylates dans plusieurs genres de végétaux dont les trois principaux sont les genres *Salix*, *Spiraea* et *Gaultheria*.

a) La reine-des-prés

La première distillation d'aldéhyde salicylé a lieu en 1831 par Pagenstecher, pharmacien suisse, à partir des fleurs de reine-des-prés (*Filipendula ulmaria*). (8) En 1835, Karl Jakob Lowig isole dans la reine-des-prés une substance qu'il nomme « acide spiréique » qui se révélera être de l'acide salicylique. (7)

b) La gaulthérie

En 1843, une autre source de salicylates est signalée par William Procter, dans une bruyère poussant en Amérique, la gaulthérie (*Gaultheria procubens*). L'essence produite après macération et distillation est appelé « wintergreen ». Constituée à 90 % de salicylate de méthyle, elle est depuis longtemps utilisée comme antiseptique et anti-rhumatismale. (8)

3. Utilisations des sels d'acide salicylique

A la fin du XIX^e siècle, l'action des salicylates n'est plus discutée comme l'indique les traités de médecine des années 1890 : « *L'accord est unanime aujourd'hui pour reconnaître l'efficacité absolue de la médication salicylée.* » ; « *Le salicylate de soude employé depuis tantôt vingt ans n'a plus à faire ses preuves.* » (10)

a) Action antipyrétique

Le potentiel antipyrétique de l'acide salicylique est exploré en 1875, par Carl Emil Buss, un médecin suisse. Il réalise de nombreuses expériences sur des patients fiévreux, sur lui-même et également sur des animaux. Il démontre que l'ingestion d'une grande quantité d'acide salicylique provoque des effets secondaires tel que l'acouphène et l'irritation gastrique. Il note que les problèmes gastriques sont réduits par la co-administration de bicarbonate de sodium. La même année à Berlin, Riess réalise une étude sur l'acide salicylique chez 400 patients atteints de fièvre typhoïde. Les résultats sont positifs car l'acide salicylique abaisse la fièvre en quelques heures. Il étudie également l'efficacité et la tolérance en fonction de la posologie et de l'âge. (4)

b) Traitement du rhumatisme articulaire aigu

En 1876, à Berlin, Stricker décrit le succès du traitement du rhumatisme articulaire aigu par l'acide salicylique. Cependant cette utilisation fait débat. En effet, Mac Lagan défenseur de la salicine considère l'acide salicylique comme étant cardiotoxique et plus irritant pour le tube digestif.

L'introduction de l'acide salicylique en France a eu lieu en 1877 par le professeur Germain Sée, afin de soigner les rhumatismes articulaires aigus et chroniques. Il décrit également l'efficacité du salicylate de sodium dans le traitement de la goutte. (4)

L'acide salicylique sera utilisé dans le traitement du rhumatisme articulaire aigu jusqu'en 1950 avant l'arrivée de la cortisone. (14)

c) Activité antiseptique

La production industrielle d'acide salicylique permet son succès commercial en tant qu'antiseptique. Cet acide est apparenté au phénol, connu à l'époque pour son action antiseptique. Il est ajouté en petite quantité au lait et à la viande pour une meilleure conservation. Il est également utilisé en pulvérisation sur les plaies pour réduire le nombre d'infections. (8)

d) Autre utilisations des sels

Le salicylate de sodium est employé comme antiseptique des voies biliaires et comme cholagogue.

Le salicylate de méthyle est un antirhumatismal et un anesthésique local. On l'utilise également en badigeonnage contre les rhumatismes, les névralgies et les douleurs musculaires.

Le salicylate de phényle est décrit comme antithermique, analgésique et antiseptique. (7)

4. Le salol

En 1886, Marcellus Von Nencki, médecin russe résidant en Suisse, tente d'améliorer les propriétés de l'acide salicylique en le condensant avec le phénol, dont Lister venait de décrire les propriétés antibactériennes. Il obtient ainsi le salol qui a l'avantage par rapport à l'acide salicylique d'être moins désagréable à avaler. Il bénéficie d'un engouement populaire cependant le salol est rapidement hydrolysé dans le tube digestif en acide salicylique et phénol, il n'était donc pas plus efficace mais plus facile à avaler. (15,16)

D. De l'acide acétylsalicylique à l'aspirine

1. Synthèse de l'acide acétylsalicylique

a) Gerhardt, la synthèse non identifiée

Le pharmacien français Charles-Frédéric Gerhardt est le premier à avoir synthétisé l'acide acétylsalicylique mais sans l'identifier comme tel. Ses travaux sur les anhydres d'acide vont

conduire à faire réagir le salicylate de sodium sur le chlorure d'acétyle. Il isole une substance blanche qu'il considère être l'anhydre mixte de l'acide salicylique et de l'acide acétique. Il la nomme « acide acéto-salicylique ». Mais le procédé pour l'obtenir est long et complexe et le chercheur décide de garder ce produit en réserve pour des études ultérieures. Si Gerhardt n'a pas reconnu ni purifié l'acide acétylsalicylique, il demeure le premier à l'avoir synthétisé. Il présente ses travaux en 1852 et les publie l'année suivante en français et en allemand. (8) Sa mort prématurée trois ans plus tard interrompt ses travaux et sa découverte restera inexploitée. (10)

b) L'acide acétylsalicylique volontairement synthétisé

Ce n'est que sept ans plus tard, en 1859, que l'acide acétylsalicylique est consciemment synthétisé par Von Glim, par action de l'acide salicylique sur le chlorure d'acétyle. Cependant il ne s'agit que d'un produit chimique de plus parmi les milliers d'autre préparés quotidiennement par les chimistes. Ce n'est que de la chimie organique pure sans visée thérapeutique particulière. (8) Il faudra attendre 1869 pour que le produit synthétisé par Gerhardt soit identifié à celui préparé par Von Glim. (17)

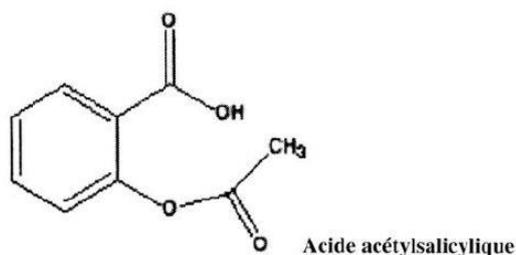


Figure 4 : Structure de l'acide acétylsalicylique (7)

2. Exploitation de l'acide acétylsalicylique par Bayer

a) La société Bayer à l'origine de l'aspirine

Friedrich Bayer, commerçant, et Johann Friedrich Weskott, chimiste, fondent en 1863 la société « Friedr. Bayer & co » qui deviendra plus tard le laboratoire Bayer. L'entreprise allemande est initialement spécialisée dans les colorants. En quelques années, la société s'agrandit pour devenir un groupe international. C'est en 1888 que le tout premier département pharmaceutique est créé au sein de Bayer. (18) Il fait alors appel à un pharmacologue Heinrich Dreser, un

docteur en chimie Arthur Eichengrün et plusieurs chimistes parmi lesquels Felix Hoffmann dont les travaux de recherche portent sur l'acide acétylsalicylique. (8)

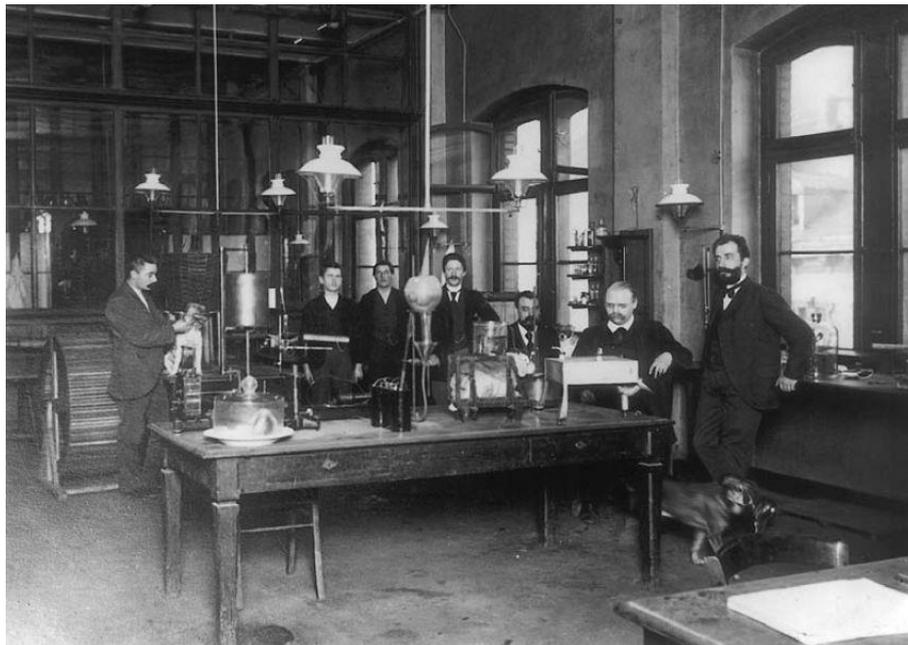


Figure 5 : Laboratoire de pharmacologie chez Friedr. Bayer & co à la fin des années 1880 (4)

b) La « redécouverte » de l'acide acétylsalicylique

L'histoire rapporte que Hoffmann s'est intéressé à l'acide acétylsalicylique pour soulager son père souffrant d'un rhumatisme inflammatoire, calmé par l'acide salicylique mais le tolérant mal sur le plan digestif. Hoffmann voulant aider son père, essaie de modifier la structure de l'acide salicylique afin d'améliorer la tolérance. (2) C'est en se plongeant dans les travaux de Gerhardt qu'il redécouvre l'acide acétylsalicylique. (8) Hoffmann réussit le 10 août 1897 à « acétyler » le groupe phénol de l'acide salicylique pour obtenir de l'acide acétylsalicylique sous une forme pure et stable. (2)

Le jeune chimiste allemand propose cette molécule à la société Bayer ; cependant elle est refusée par Dreser, chef du laboratoire de pharmacologie expérimentale, en raison d'une possible cardiotoxicité sur la grenouille, alors que Eichengrün est d'emblée convaincu des résultats.(8) Ne pouvant pas s'opposer au veto de Dreser, Eichengrün continue à titre privé les essais. Il confie de l'acide acétylsalicylique au docteur Goldmann, représentant de Bayer à Berlin. Comme il ne pouvait s'agir d'essais officiels, Goldmann donne le produit à quelques-uns de ses amis en leur demandant de conserver le secret. Devant les bons résultats obtenus Goldmann envoie un rapport à la direction de Bayer. (19)

Ces résultats conduisent aux premiers essais cliniques dirigés par Witthauer et Wohlgemuth, en Allemagne, en 1898. L'aspirine fournie par Bayer est testée entre autre contre le rhumatisme articulaire aigu et l'arthrite rhumatoïde juvénile. Dans leurs publications sorties en 1899, les deux médecins affirment que l'aspirine réduit rapidement les états inflammatoires des articulations, soulage les douleurs articulaires aiguës et réduit la température sans effets secondaires désagréables. Ils en concluent que l'aspirine est meilleure que le salicylate de sodium et le recommandent à leurs collègues.

En juin 1899, Dreser publie ses études pharmacologiques pour donner une crédibilité scientifique à l'aspirine de la société Bayer. Malgré son opinion de départ défavorable, son rapport est élogieux. (4)

c) Controverse sur l'inventeur de l'aspirine

Comme évoqué précédemment, il est communément admis à Hoffmann l'invention de l'aspirine pour soulager son père ne tolérant pas l'acide salicylique. Cependant une controverse existe sur qui de Hoffman ou Eichengrün a découvert l'aspirine en premier. Sans aucun doute, Hoffman réalise la synthèse en 1897, mais selon les enquêtes du docteur Sneader, Hoffmann aurait méthodiquement adapté le protocole qu'Eichengrün aurait mis en place pour rendre l'acide salicylique plus tolérable. Il faut attendre 1934 pour qu'Hoffmann explique avoir fait le travail de sa propre initiative. Toutefois, nous sommes durant l'ère nazie, et Eichengrün, qui est de confession juive, ne peut contester cette affirmation. Il survit 14 mois dans les camps de concentration avant d'écrire sa propre version des faits publiée peu de temps avant sa mort en 1949. Il affirme que le travail réalisé par Hoffman a été effectué sous sa direction et que le médicament n'aurait pas vu le jour sans son intervention. Il est néanmoins peu probable qu'Eichengrün ait pu découvrir l'aspirine sans avoir travaillé pour Bayer. (19,20)

d) La marque aspirine

Bayer dépose en Allemagne la marque « Aspirin Bayer » en 1899. (21) Le « A » est l'abréviation du radical acétyl, « spir » celle de spirsäure venant de la reine-des-prés et « in » suffixe classique en chimie industrielle. Mais Bayer ne peut pas déposer de brevet à cause de l'antériorité française de la fabrication. Seule la marque déposée leur assure la propriété industrielle. Cela fait la fortune de Dreser grâce aux primes portant sur la commercialisation d'un nouveau produit, contrairement à Hoffmann et Eichengrün dont le contrat avec Bayer stipule qu'ils ne peuvent bénéficier de redevances d'inventeur que pour des produits brevetés en Allemagne.

Sans tarder Bayer dépose sa marque au bureau international de Berne et devient ainsi un géant de l'industrie pharmaceutique. Il est le seul distributeur mondial jusqu'à l'expiration de la protection du brevet américain en 1917, année à partir de laquelle la société Monsanto commence à produire l'aspirine. (8)

En juin 1919, à la fin de la Première Guerre mondiale, le traité de Versailles signé entre l'Allemagne et les Alliés aura une incidence directe sur l'aspirine. Selon l'article 307, les entreprises allemandes doivent renoncer aux noms qu'ils avaient pu déposer et de l'usage de certains brevets. Le nom d'aspirine relève désormais du domaine public pour la plupart des pays vainqueurs dont la France, l'Angleterre et les Etats-Unis. L'aspirine va donc connaître un développement sans limite alors que Bayer doit restreindre ses ambitions. (5)

3. Etudes du profil de l'aspirine

L'action anti-thrombotique de l'aspirine n'est prise en considération qu'en 1948 par Gibson qui la proposa avec succès chez les patients souffrant d'angine de poitrine et de maladies thromboemboliques. Mais il faut attendre 1968 et la publication de Weiss montrant que l'aspirine provoque une prolongation du temps de saignement en empêchant l'agrégation des plaquettes pour commencer à prendre en compte son activité antiagrégant plaquettaire.

La possibilité d'hémorragies digestives liées à la prise d'aspirine n'est signalée que dans les années 1950 bien que sa toxicité gastrique ait été suggérée plusieurs années auparavant. (8)

En 1971, John Vane montre que l'aspirine agit en inhibant la production de prostaglandines à partir de l'acide arachidonique en bloquant la cyclo-oxygénase. John Vane va recevoir en 1982 le prix Nobel pour ses travaux sur l'aspirine. (7)

Le rapport bénéfice/risque de l'aspirine est mis en évidence en 1977 dans une étude américaine après une longue utilisation chez l'homme. Elle conclut que *« l'aspirine est un analgésique public sûr et efficace lorsqu'elle est prise aux doses recommandées de 325 à 650 mg toutes les quatre heures pendant la durée des symptômes, sans dépasser 4 000 mg par 24 heures pendant dix jours. »*

Dans les années 1980, la possibilité d'un syndrome de Reye est décrite à Sidney. Rare mais mortel chez l'enfant il a remis en cause l'utilisation de l'aspirine comme antipyrétique au cours de certaines viroses et conduit à suspendre la commercialisation de certains médicaments pédiatriques en contenant. (8)

4. Le succès de l'aspirine

a) Une réussite commerciale

L'aspirine est d'abord commercialisée sous forme de cristaux, conditionnés en flacon de 250 grammes. Ils ont été par la suite remplacés par des comprimés frappés de la croix caractéristique de Bayer afin de permettre un meilleur dosage et d'éviter la falsification. (2) C'est sous cette présentation que le produit se répand à travers le monde pour ses propriétés antipyrétiques, antalgiques et anti-inflammatoires. (8)



Figure 6 : Premier flacon en verre de 250 gr d'aspirine (4)

En 1900, la production d'aspirine par la société Friedrich Bayer & Co est de 4251 kg. Quatre ans plus tard en 1904, on en produit 25823 kg. En 1999, il a été estimé à 50 milliards le nombre de comprimés pris dans le monde entier chaque année. (4) L'aspirine sera même inscrite au Guinness des records en 1950 comme l'analgésique le plus populaire dans le monde. (2) L'apparition du paracétamol au début des années 1970 et de nouveaux anti-inflammatoires non stéroïdiens va provoquer le déclin de l'aspirine. (4)

L'acide acétylsalicylique fait aujourd'hui toujours partie de la 19^e liste des médicaments essentiels de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) pour adultes mais ne fait pas partie de celle des enfants. (22)

b) Les autres grands noms de l'acide acétylsalicylique en France

➤ Rhodine®

En 1902, la Société Chimique des Usines du Rhône (SCUR) acquiert les droits d'exploitation du procédé de fabrication de l'acide acétylsalicylique de Bayer et commercialise son produit sous la marque Rhodine®. Elle en produit près de 69 000 kg en 1918, soit 28 000 tubes de vingt comprimés par jour. (23)



Figure 7 : Publicité pour la Rhodine (24)

➤ Aspro®

Lors de la Première Guerre mondiale, le gouvernement britannique offre 20 000 livres sterling à celui qui réussirait à développer une méthode de production industrielle d'aspirine. À cette époque, l'approvisionnement en aspirine par la société Bayer est interrompu en raison du conflit mondial. C'est un pharmacien de Melbourne, Georges Nicholas, qui réussit en proposant l'Aspro® en 1917. (15)

➤ Aspirine Usines du Rhône®

À la fin de la première guerre mondiale, l'aspirine étant devenue un nom générique tombé dans le domaine public, la SCUR dépose la marque Aspirine Usines du Rhône®. Profitant de

l'absence de produits allemands la SCUR obtient le monopole de la fabrication d'aspirine jusqu'en 1919. Ne pas consommer d'aspirine Bayer devient un acte patriotique. Avec le temps Bayer va sauver son honneur en rachetant en France à Aventis l'Aspirine usines du Rhône[®] et lui donnant le nom d'Aspirine du Rhône Bayer[®]. (24)



Figure 8 : Publicité pour l'Aspirine du Rhône (24)

➤ Aspirine UPSA[®]

L'Union de pharmacologie scientifique appliquée, plus connue sous le nom d'UPSA, est créée en 1935 à Agen par le Dr Camille Bru. En 1960, son fils le Dr Jean Bru va mettre au point la première aspirine vitaminée C effervescente. (25)

➤ Aspégic[®]

Le principe actif de l'Aspégic[®] est un sel de l'aspirine : l'acétylsalicylate de lysine. Il est commercialisé au début des années 1970 par le laboratoire EGIC.

E. Utilisations en 2016

1. Acide salicylique

a) Propriétés

L'acide salicylique possède une activité kératolytique et une action astringente.

b) Utilisations thérapeutiques

➤ Voie ophtalmique

Par voie ophtalmique l'acide salicylique est utilisé dans la prise en charge de :

- irritations conjonctivales non infectieuses,
- lavages oculaires.

➤ Voie cutanée

Par voie cutanée l'acide salicylique est utilisé dans la prise en charge de :

- cors, durillons, œils-de-perdrix et verrues, seul ou en association à l'acide lactique et/ou la teinture de thuya,
- douleurs musculaire et tendinologiques en association à la diéthylamine et/ou à la myrtécaïne,
- aphtes et stomatites en association à la rhubarbe,
- dermatoses et psoriasis du cuir chevelu en association au triamcinolone acétonide,
- dermatoses, eczémas, lichénifications, et psoriasis en association au diflucortolone, ou à la bétaméthasone. (26)

2. Acide acétylsalicylique

a) Mécanisme d'action

L'aspirine, chef de file des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) agit en inhibant les cyclo-oxygénases (COX) pour diminuer la synthèse des prostaglandines à partir de l'acide arachidonique avec un effet nettement supérieur sur la COX-1 par rapport à la COX-2. (27)

L'acide acétylsalicylique inhibe également l'agrégation plaquettaire en bloquant la synthèse plaquettaire du thromboxane A2 (TXA2).

b) Utilisations thérapeutiques

L'acide acétylsalicylique est utilisé dans la prise en charge de :

- douleurs d'intensité légère à intense seul ou en association à la caféine, le paracétamol ou la codéine,
- fièvre seule ou en association avec l'acide ascorbique,
- affections rhumatismales,
- migraines en association avec le métoclopramide,
- accidents ischémiques myocardiques,
- accidents thromboemboliques artériels,
- accidents vasculaires cérébraux,
- angors instables,
- infarctus du myocarde en phase aiguë,
- angioplasties coronaires,
- athéromatoses en association avec le clopidogrel,
- prévention d'accidents vasculaires cérébraux seule ou en association au dipyridamol,
- préventions de complications de pathologies artérielles ischémiques en association avec la pravastatine. (28)

L'aspirine ne cesse de démontrer ses capacités et de nouvelles études voient régulièrement le jour. De nombreuses publications vantent les bienfaits de l'aspirine dans la prévention des cancers colorectaux. Cependant, dans une récente étude de cohorte, Ajrouche et al. ne montrent aucun effet protecteur même après six ans de traitement par aspirine à faible dose. (29) D'autres études s'intéressent au potentiel de l'aspirine dans la maladie d'Alzheimer, aux utilisations thérapeutiques autour de la grossesse comme pour la prévention de fausses couches récurrentes ou l'amélioration des performances de la fécondation in vitro ou encore dans le diabète et l'obésité. (4)

Chapitre II - Etude botanique du genre *Salix*

A. Classification botanique

1. Evolution de la classification des Angiospermes

Une classification n'est pas figée, elle évolue selon les connaissances de l'époque et les méthodes utilisées.

a) Prémices de la classification

Les premières classifications s'appuient sur l'utilisation des plantes et leurs propriétés médicinales, aromatiques, toxiques, ou alimentaires. Les descriptions s'effectuent avec un langage vernaculaire, inadapté à une transmission de l'information. (30)

On doit l'une des premières classifications au Grec Théophraste. Il classe 480 espèces en fonction de leurs ports (herbes, sous-arbrisseaux, arbrisseaux et arbres) et des caractères morphologiques de la fleur (pétales unis ou séparés). Par la suite, Pline l'Ancien et Dioscoride se conformeront à la méthode de Théophraste dans leurs œuvres respectives. L'ouvrage de Dioscoride fera référence pendant plus de quinze siècles. (31)

b) Premières classifications scientifiques

Avec la découverte du Nouveau Monde, une classification plus précise sera nécessaire. En effet, les plantes ne sont plus observées directement dans leur milieu d'origine, mais elles sont séchées afin d'effectuer les longs voyages. Il devient donc difficile de les nommer en fonction de leurs allures générales ou de leurs propriétés. L'invention de l'imprimerie facilitera la diffusion des informations.

A la fin du XVI^e siècle apparaît une nouvelle proposition de classification par l'italien Césalpin. Il classe 1500 végétaux connus en 15 classes, sans tenir compte de leurs utilisations, ni de leurs propriétés. Il utilise certains caractères végétatifs, les graines, les fleurs ainsi que leurs habitats. Césalpin a été le premier botaniste à comprendre que l'embryon est un caractère fondamental. A la même époque les frères suisses Bauhin travaillent sur une classification qui sera une ébauche de hiérarchie taxonomique, en inventant un système binomial de nomenclature pour nommer les plantes qu'ils décrivent.

C'est au début du XVIII^e siècle qu'apparaissent les premières classifications véritablement scientifiques. Le Français Joseph Pitton de Tournefort introduit le concept de genre. Il classe

9000 espèces en 698 genres, eux-mêmes groupés en 22 classes. Une hiérarchie taxonomique apparaît donc, même si les caractères choisis amènent à des groupes disparates.

L'Anglais John Ray, définit la notion d'espèce selon les ressemblances morphologiques des plantes sans se borner seulement à l'étude des fleurs et des fruits. Il est le premier à faire la distinction entre les grandes divisions des Monocotylédones et des Dicotylédones, repris plus tard par Antoine-Laurent de Jussieu.

L'existence de familles fut suggérée par Magnol en 1689, repris également par Jussieu en 1789. (30–32)

Herbes à fleurs	Pétalées	Simples	Monopétales	Régulières	1. Campaniformes 2. Infundibuliformes
				Irrégulières	3. Personnées 4. Labiées
			Polypétales	Régulières	5. Cruciformes 6. Rosacées 7. Ombellifères 8. Caryophyllées 9. Liliacées
				Irrégulières	10. Papilionacées 11. Anormales
		Composées			12. Flosculeuses 13. Semi-flosculeuses 14. Radiées
	Apétalées				15. A étamines 16. Sans fleurs 17. Sans fleurs ni fruits
Arbres à fleurs	Apétalées				18. Apétales propr. dites 19. Amentacées
	Pétalées		Monopétales		20. Rosacées
			Polypétales	Régulières Irrégulières	21. Rosacées 22. Papilionacées

Figure 9 : Clef de la méthode de Tournefort (1700) (31)

Carl von Linné classe l'ensemble du monde végétal connu à son époque en synthétisant les données de ses prédécesseurs, afin de créer sa propre classification, se basant sur les organes sexuels. C'est dans le domaine de la nomenclature botanique que l'apport de Linné fut le plus conséquent. Jusque-là, les plantes étaient décrites par de courtes phrases latines. Il fixe la nomenclature binomiale en faisant suivre le nom du genre par celui de l'espèce. (32)

C'est à Antoine-Laurent de Jussieu que revient le mérite de montrer que les genres décrits par Tournefort, pouvaient être groupés en familles, en se basant sur les mêmes principes de caractères communs. Par la suite Augustin-Pyramus de Candolle approfondit l'étude des familles en tant que groupes naturels, en insistant sur la morphologie. Le système de Candolle classe l'ensemble du règne végétal en séparant les plantes vasculaires et non vasculaires. Sa systématique est établie en fonction de la morphologie florale, principe adopté ultérieurement par tous les chercheurs. (30)

c) Premières classifications évolutives

En 1800, Lamarck remet en cause le fixisme et défend l'idée que les espèces peuvent dans leurs descendance subir des transformations pour en être à l'origine de nouvelles. Cette notion s'imposa quelques années plus tard avec Darwin. Cependant les théories de Lamarck et Darwin ne sont pas tout à fait les mêmes. En effet, pour le premier, c'est l'être vivant qui s'adapte au milieu par la survenue d'un nouveau caractère, qu'il transmet ensuite à sa descendance, alors que pour Darwin, c'est le milieu qui sélectionne les êtres vivants chez lesquels l'apparition d'un caractère nouveau s'avère bénéfique. (32)

Les premières classifications dites phylogénétiques sont l'œuvre de botanistes allemands souhaitant classer les végétaux actuels dans un ordre retraçant leurs histoires évolutives. Le premier système de classification évolutif est publié par Haeckel en 1866 ; suivra la classification d'Eichler en 1883, laquelle sera reprise par Engler. (31)

➤ La famille du saule : les Salicacées, dans la classification d'Engler

Au début du XX^e siècle, la classification d'Engler place la famille des saules, peupliers, chênes, châtaigniers, hêtres, bouleaux, aulnes, charmes, noisetiers, noyers et platanes dans le même groupe des Amentifères, les « plantes à chatons ». Il considère implicitement ce groupe comme primitif, proches de l'état ancestral, à cause de fleurs réduites, très simples et de leurs pollinisations par le vent. A partir de la seconde moitié du XX^e siècle, l'existence des Amentifères est remise en cause en comparant les chatons de chacune de ces espèces. Leur erreur était de considérer ces fleurs comme ancestrales puisque réduites et peu apparentes. En effet c'est tout le contraire, les fleurs de ces chatons ont subi de nombreuses transformations. On avait autrefois du mal à accepter l'idée que l'évolution ne signifie pas toujours complexification. Les données de génétique moléculaire confirmeront cela en plaçant les

salicacées au sein de l'ordre des Malpighiales aux côtés des Euphorbiacées ou des Passifloracées, familles avec des fleurs très complexes. (33)

d) Classifications contemporaines prémoléculaires

Avant l'arrivée des classifications moléculaires, l'approche phylogénétique et l'approche morphologique vont coexister. Les systèmes basés uniquement sur les caractères morphologiques, anatomiques ou photochimiques permettent de déterminer aisément les taxons, mais reflètent mal les affinités entre les groupes. Les systèmes construits sur des hypothèses phylogénétiques sont quant à eux difficiles d'utilisation pour déterminer les taxons.

La classification réalisée par Arthur Cronquist en 1981 expliquée dans *An Integrated System of Classification of Flowering Plants* et reprise par Thorne fait référence jusqu'au début du XXI^e siècle. Les caractères utilisés sont multiples mais essentiellement de type morphologique, anatomique et biochimique. Il place la famille des Salicacées proche de la famille des Flacourtiacées et des Stachyuracées. (30)

➤ La famille des Salicacées dans la classification classique de Cronquist (1981)

Classe : Magnoliopsida (Dicotylédones)

Sous-classe : Dilleniidae à carpelles « ouverts »

Ordre : Salicales

Famille : Salicaceae (34)

e) Classification phylogénétique moléculaire actuelle

Les classifications actuelles tentent de rétablir l'enchaînement des groupes, des plus primitifs aux plus évolués, contrairement aux anciennes classifications conçues selon l'idée du fixisme, fondé sur des caractères faciles à observer mais arbitraires.

La méthode de classification actuelle est la cladistique. Elle est basée sur l'analyse des caractères primitifs et évolués afin de traduire les relations phylogénétiques. Le clade est une lignée évolutive. Un cladogramme correspond à plusieurs clades successivement emboîtés. Les bifurcations ou nœuds correspondent à l'acquisition d'un nouveau caractère. Ces bifurcations doivent être les moins nombreuses possibles de façon à rechercher le cladogramme le plus simple. Le cladogramme ne correspond pas toujours à une filiation généalogique, il implique

simplement que les groupes qui se trouvent sur des branches voisines ont un ancêtre commun. (35)

Aujourd'hui, l'Angiosperm Phylogeny Group (APG) essaie de reconstituer l'évolution des végétaux en se basant sur des études moléculaires. La comparaison des séquences de fragments d'ADN permet de mettre en évidence des parentés génétiques. (31) Cela est possible grâce au développement des techniques de bio-informatique et de biologie moléculaire comme la Polymerisation Chain Reaction (PCR). Par rapport à l'analyse morphologique, l'étude moléculaire permet de travailler sur un nombre de caractères beaucoup plus important. (32)

La classification APG est la référence actuelle. La première classification du groupe a eu lieu en 1998. Elle a ensuite été révisée en 2003 (APG II) et en 2009 (APG III).

➤ La famille des Salicacées dans la classification phylogénétique de l'APG III

Clade : Triporées ou Eudicots

Clade : Triporées centrales

Clade : Rosidées

Clade : Fabidées ou Eurosidées I

Ordre : Malpighiales

Famille : Salicaceae (36)

La classification de la famille des Salicacées est identique entre la classification de l'APG I et l'APG III. En passant de l'APG I à l'APG II, la famille des salicaceae s'est élargie pour inclure une grande partie de Flacourtiaceae. (37,38)

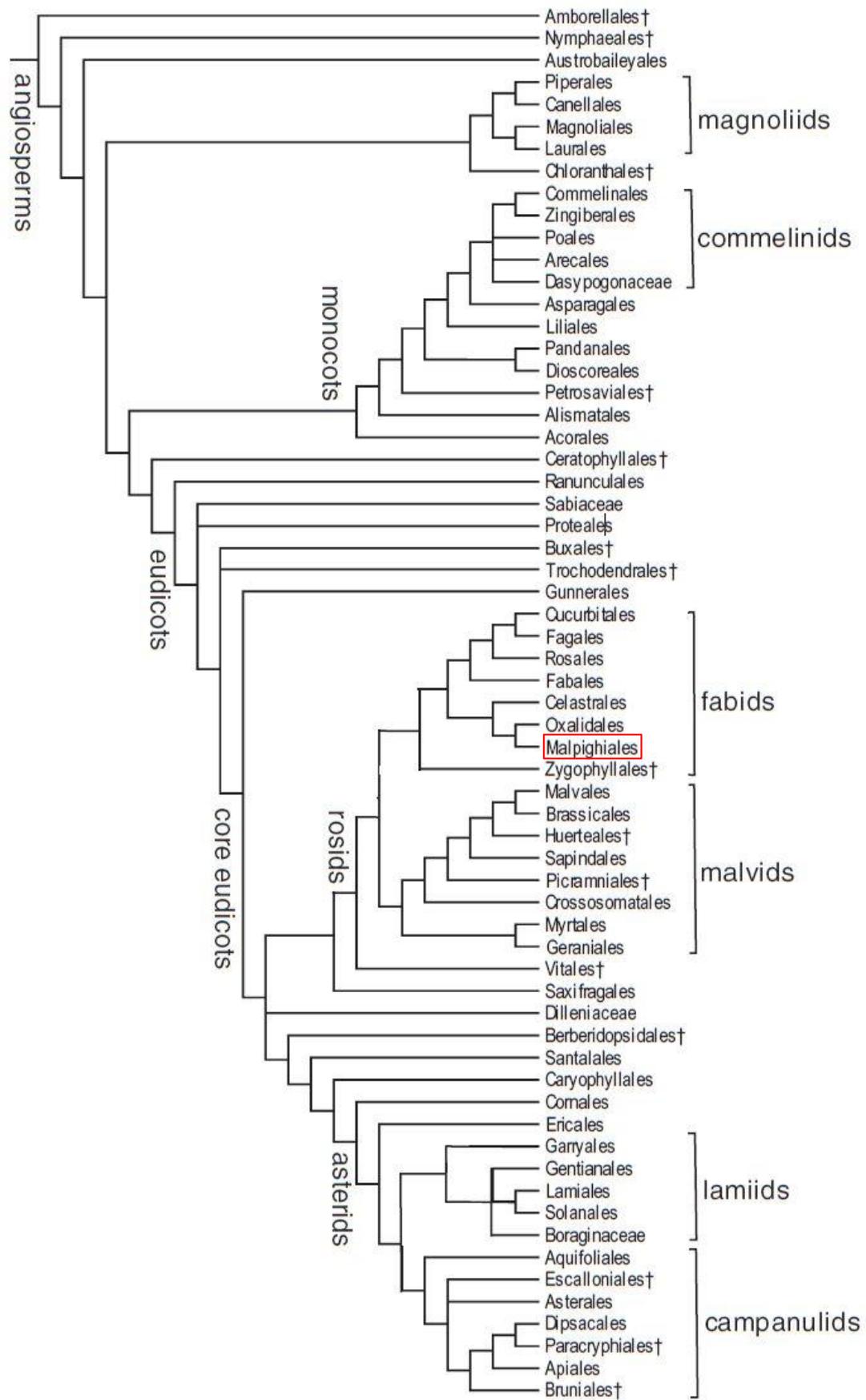


Figure 10 : Classification APG III (38)

2. La place du genre *Salix* dans le vivant

➤ Le monde vivant

Le monde vivant est divisée en six grands ensembles : les archées, les eubactéries, les protistes, les champignons, les animaux et les végétaux.

Les archées et les eubactéries possèdent des cellules procaryotes, c'est-à-dire qui n'ont pas de noyau pour protéger leur ADN. Les quatre autres ensembles sont, au contraire des eucaryotes, ils ont un noyau contenant l'ADN. (35)

→ Le genre *Salix* appartient au règne des végétaux

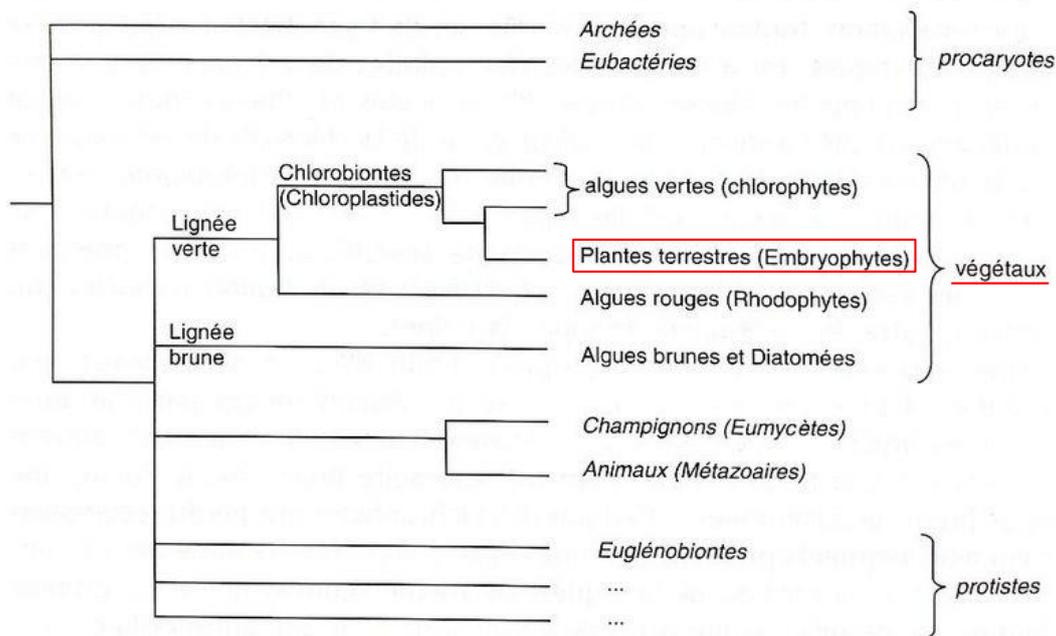


Figure 11 : Place des végétaux dans le vivant (35)

➤ Le règne des végétaux

Les végétaux sont des eucaryotes qui, à un moment de leurs évolutions, ont intégré, directement ou indirectement, des procaryotes photosynthétiques. L'incorporation par endosymbiose dans une cellule eucaryote primitive de cyanobactéries est à l'origine des chloroplastes de la lignée verte. Les chloroplastes sont les organites réalisant la photosynthèse.

Cette lignée comprend les algues rouges, les algues vertes et les végétaux terrestres appelés Embryophytes. (35)

→ Le genre *Salix* appartient à l'embranchement des Embryophytes

➤ L'embranchement des Embryophytes

L'adaptation à l'habitat terrestre des Embryophytes se traduit par la présence de rameaux dressés favorisant la captation de lumière. On observe également l'apparition de molécules protectrices contre les agressions extérieures (dessiccation, rayons ultra-violet nocifs...).

L'œuf ou zygote à 2n chromosomes donne un embryon se développant en parasite sur le gamétophyte. C'est là une nouvelle conséquence de l'habitat terrestre : un milieu aquatique pouvait permettre le développement autonome d'une jeune structure, pas le milieu terrestre beaucoup plus hostile.

Les Embryophytes se séparent pour donner le grade des bryophytes c'est-à-dire des mousses, sphaignes et hépatiques et le sous-embranchement des plantes vasculaires : les trachéophytes.

→ Le genre *Salix* appartient au sous-embranchement des Trachéophytes

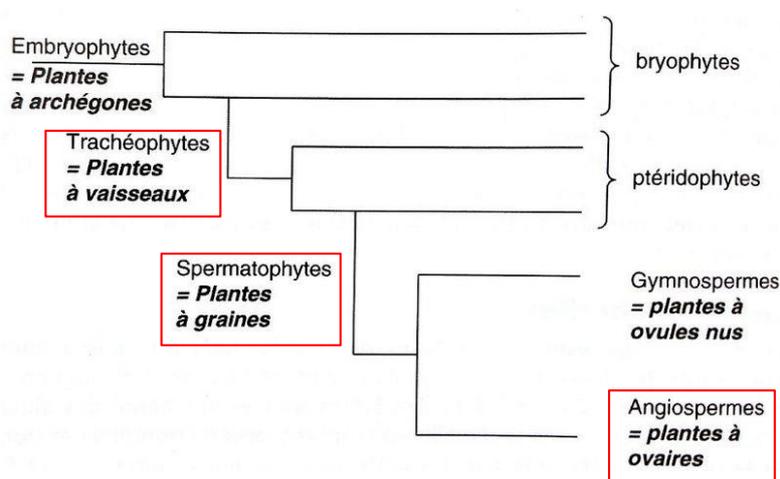


Figure 12 : Schéma de classification des Embryophytes (35)

➤ Le sous-embranchement des Trachéophytes

Les Trachéophytes, encore appelés Rhizophytes forment le clade le plus évolué des Embryophytes.

Les Trachéophytes possèdent un appareil conducteur assurant la circulation de la sève. Cela entraîne la présence de racines permettant de puiser l'eau et les sels minéraux présents dans le sol et la formation de feuilles. L'évaporation de l'eau par les stomates des feuilles est le principal facteur de la montée de la sève brute.

Le sous-embranchement des Trachéophytes comprend les Ptéridophytes (fougère, lycopodes, sélaginelles et prêles) et les Spermatophytes ou plantes à graines. (35)

→ Le genre *Salix* appartient à la super-classe des Spermatophytes

➤ La super-classe des Spermatophytes

Les Spermatophytes, encore appelés plantes à graines, sont les Trachéophytes les plus perfectionnés dont ils forment le clade terminal. Leur reproduction comporte des innovations majeures : le grain de pollen et l'ovule donnent après fécondation la graine. La fécondation n'est plus tributaire de l'eau extérieure, elle devient un processus interne à la plante en développant une nouvelle structure : le tube pollinique.

Les Spermatophytes comprennent deux clades : les Gymnospermes et les Angiospermes. Chez les Gymnospermes les ovules sont nus, les graines seront donc également nues. Ce groupe renferme par exemple le ginkgo et les conifères. Les Angiospermes sont les plantes à fleurs, les graines seront protégées par un fruit. (35)

→ Le genre *Salix* appartient à la classe des Angiospermes

➤ La classe des Angiospermes

Les Angiospermes forment une immense classe comprenant environ 266 800 espèces groupées en 410 familles réparties en 58 ordres dont la morphologie est des plus variables : arbres, arbustes, herbes.

Cette classe est définie par trois caractères :

- les organes reproducteurs se groupent en fleurs bisexuées,
- les carpelles forment un ovaire entourant complètement les ovules et après fécondation se transforment en fruit,
- il y a une double fécondation, l'une classique, à l'origine de l'embryon, l'autre à l'origine de l'albumen, tissu de réserve des graines.

Les Angiospermes se divisent en quatre ensembles: les protoangiospermes, les Magnoliidées, les Monocotylédones, et les Triporées ou Eudicots. Leurs différences résident dans le nombre de pores du pollen et le nombre de cotylédons de l'embryon. Situés à la base du clade des Angiospermes, les protoangiospermes et les Magnoliidées possèdent un embryon dicotylé et un pollen monoaperturé. Les Monocotylédones ont également un pollen monoaperturé mais possèdent un embryon monocotylé. Les angiospermes les plus évolués sont les Triporés. Ils ont un embryon dicotylé et un pollen triaperturé. La structure triaperturée du pollen facilite la germination du tube pollinique. (31,35)

→ Le genre *Salix* fait partie des Triporées ou Eudicots.

➤ Les Triporées ou Eudicots

Les Triporées ou Eudicots sont les plantes à fleurs pourvues de deux cotylédons et d'un pollen à trois ouvertures. C'est l'ensemble le plus vaste et le plus diversifié des plantes à fleurs.

Les fleurs des Triporées, étonnamment diverses, se caractérisent par l'apparition de sépales et la pentamérisation.

On classe les Triporées en trois ensembles : les prototriporées chez lesquelles la fleur est encore fréquemment à tépales, les Triporées centrales, souvent dialypétales comprenant les prérosidées et les Rosidées, et les Triporées évoluées gamopétales comprenant les préastéridées et les Astéridées.

→ Le genre *Salix* appartient aux Rosidées.

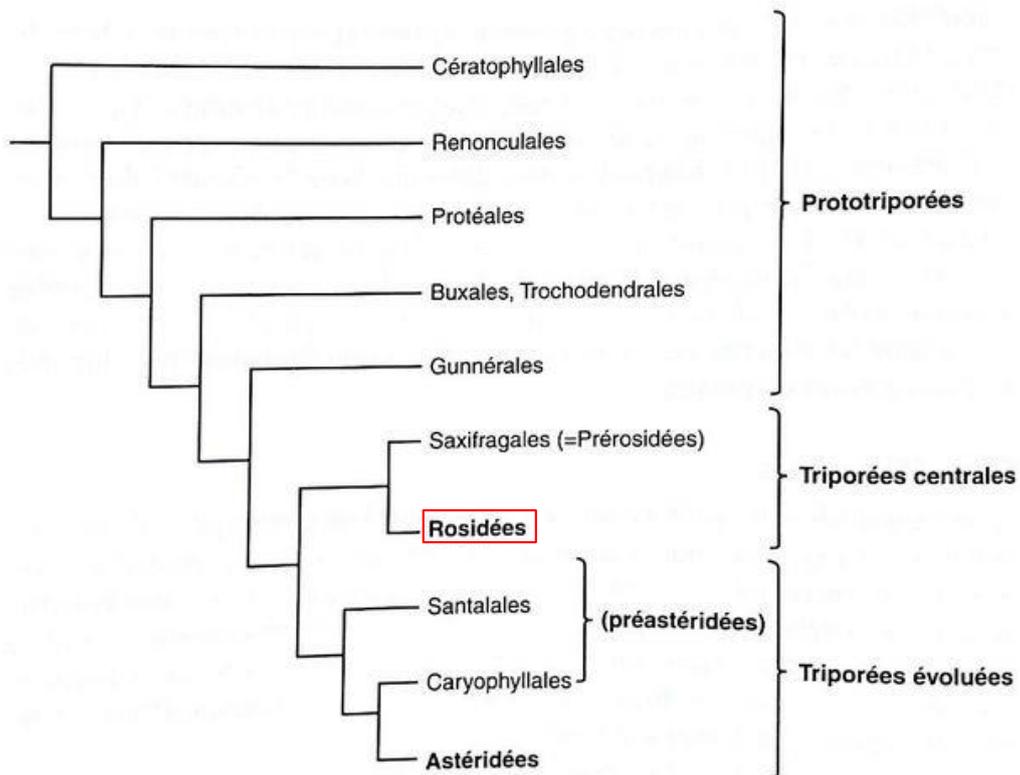


Figure 15 : Cladogramme des Triporées d'après l'APG III (35)

➤ Les Rosidées

Chez les Rosidées, la fleur est typiquement dialypétale, pentacyclique et à carpelles généralement indépendants, mais de nombreuses variations se produisent par adaptation à l'environnement : perte de pétales et sépales, soudure des pétales entre eux et avec la coupe florale, condensation en inflorescences compactes, ...

Les Rosidées se divisent en trois ensembles : les Prérosidées, les Fabidées et les Malvidées. Cela est possible essentiellement grâce à des caractères moléculaires, auxquels on fait correspondre certains critères morphologiques.

→ Le genre *Salix* appartient aux Fabidées.

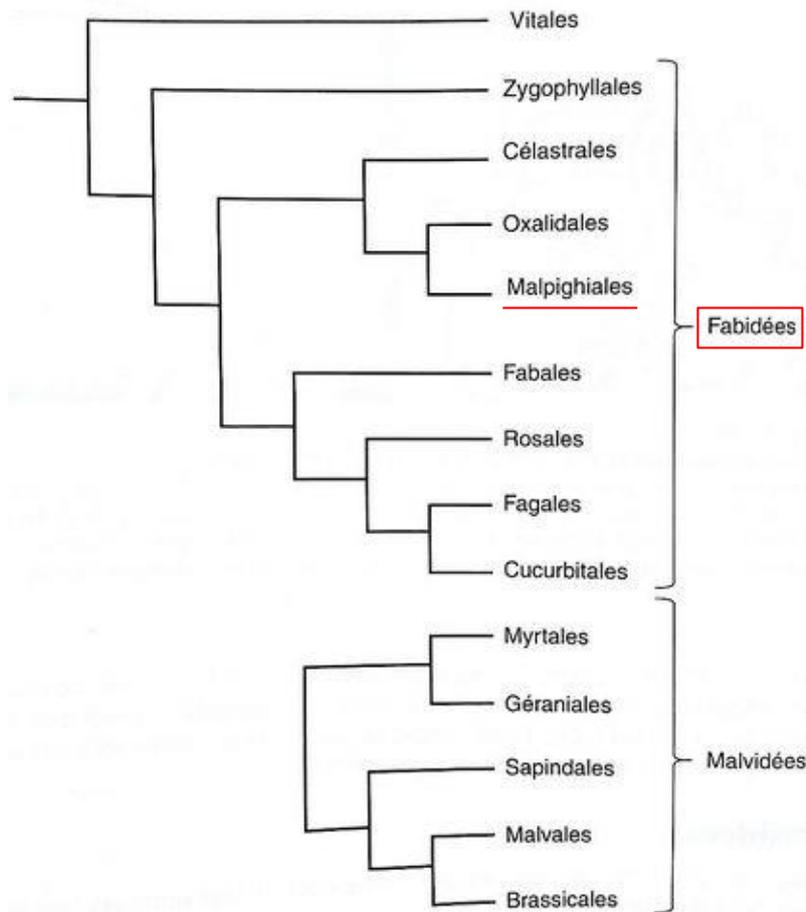


Figure 16 : Cladogramme des Rosidées, d'après l' APG III (35)

➤ Les Fabidées

Les Fabidées ou Eurosidiées I comprennent huit ordres : Zygothyllales, Célastrales, Oxalidales, Malpighiales, Fabales, Rosales, Fagales et Cucurbitales.

→ Le genre *Salix* appartient à l'ordre des Malpighiales.

➤ L'ordre des Malpighiales

Les Malpighiales sont un vaste ordre créé dans les années 1990 rassemblant 35 familles et près de 16 700 espèces.

Les feuilles des Malpighiales sont généralement simples. L'ovaire peut être trilobulaire à styles libres. Des glandes ou des disques nectarifères sont présents.

→ Le genre *Salix* appartient à la famille des Salicacées (31,35)

➤ La famille des Salicacées

La famille des Salicacées, attestée depuis le crétacé, n'a été individualisée comme que telle qu'en 1815 par C. de Mirbel, alors que l'on classait jusque-là saules et peupliers parmi les Amentacées. (35)

Cette famille comportait lors de la première classification APG 385 espèces regroupées en deux genres : *Salix* avec 350 espèces et *Populus* avec 35 espèces. Elle se compose aujourd'hui de 1200 espèces réparties en 54 genres. La flore française comprend une trentaine d'espèces de saules et quatre espèces de peupliers spontanées, à cela s'ajoute de nombreuses espèces cultivées. (31,35)

➤ Le genre *Salix*

Le genre *Salix* comprend de nombreuses espèces dont le port varie considérablement allant des petits arbrisseaux aux grands arbres. Tous sont rustiques et s'adaptent à la plupart des zones tempérées du globe, en altitude comme en plaine. Ils résistent assez bien au froid : ils peuvent supporter des températures de l'ordre de -7°C et parfois même de -15°C. Ils doivent être plantés dans des sols humides pour pouvoir se développer rapidement et s'épanouir convenablement. Ils s'adaptent à peu près à tous les terrains mais préfèrent les terres argileuses. (35) Certaines espèces sont cultivées à des fins ornementales telles que *Salix babylonica*, le saule pleureur ou utilisées pour l'osier telles que *Salix alba*, *Salix viminalis*, *Salix fragilis*, *Salix triandra*, *Salix purpurea* ... On rencontre fréquemment *Salix caprea*, *Salix aurita*, *Salix cinerea* dans les bois de plaine et au bord de l'eau alors que l'on retrouvera plutôt des arbrisseaux nains, tels que *Salix herbacea* ou *Salix retusa*, dans les zones alpines et enneigées. (40)

B. Description botanique

1. Caractères généraux des Salicacées

a) L'appareil végétatif

Ce sont des arbres, arbustes ou arbrisseaux dioïques, de quelques centimètres tel *Salix herbacea*, à plusieurs dizaines de mètres tel *Populus alba*.



Figure 17 : *Salix herbacea* (36)

Les feuilles sont alternes, simples, stipulées et à marges dentées. Les feuilles du genre *Salix* sont lancéolées ou linéaires alors que les feuilles du genre *Populus* sont triangulaires ou cordiformes.

b) La fleur

Les fleurs sont regroupées en une inflorescence indéfinie unisexuée nommée chaton. Ils sont dressés pour *Salix* et pendants pour *Populus*. Les chatons apparaissent avant ou en même temps que les feuilles.



Figure 18 : *Salix caprea* (à gauche) et *Populus nigra* (à droite) (41)

Les fleurs sont petites, disposées à l'aisselle d'une bractée. Les fleurs de peuplier se distinguent des saules par leurs bractées profondément découpées. Le périanthe est limité à quelques restes de sépales formant soit une cupule chez *Populus*, soit correspondant à une ou deux glandes nectarifères frangées chez *Salix*. La corolle est absente.

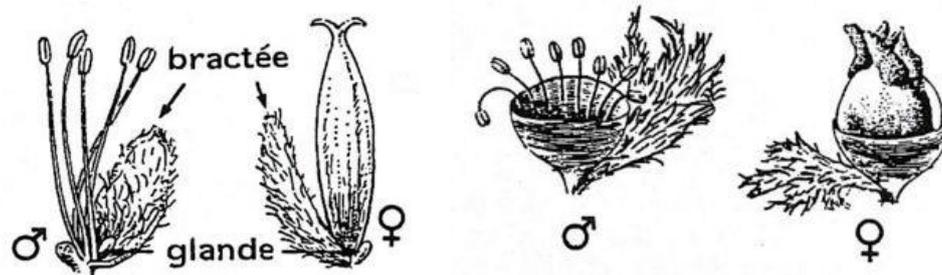


Figure 19 : Fleurs de saule (à gauche) et de peuplier (à droite) (42)

Les fleurs femelles ont un ovaire supère uniloculaire formé de 2-4 carpelles soudés et accompagnés, comme pour les fleurs mâles, par un, deux ou plusieurs glandes nectarifères chez *Salix*, ou entourés par un disque chez *Populus*. Le style est de longueur variable, il se finit par 2-4 stigmates à tête plus ou moins épaissie. La placentation est pariétale. Les ovules sont nombreux.

Formule florale : $0S + 0P + 2(4)C$

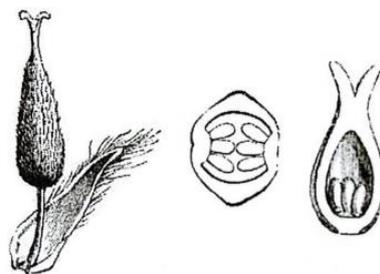


Figure 20 : Fleur femelle de saule entière, en coupe transversale et en coupe longitudinale (31)

Les fleurs mâles comptent de deux à trente étamines (parfois davantage) accompagnées d'une ou deux petites glandes nectarifères chez les *Salix*, ou entourées d'un disque en forme de cupule chez *Populus*. Les anthères sont biloculaires et s'ouvrent par deux fentes longitudinales. Leurs filets sont libres ou parfois soudés par la base. Les fleurs du genre *Populus* ont un nombre élevé d'étamines contrairement aux fleurs du genre *Salix* qui possède deux à cinq étamines.

Formule florale : $0S + 0P + 2-n E$

Le pollen est sphérique ou allongé tricolpé, tricolporé ou dépourvu d'aperture. Les saules sont en majorité entomophiles grâce au nectar qu'ils produisent, alors que les peupliers sont anémophiles.

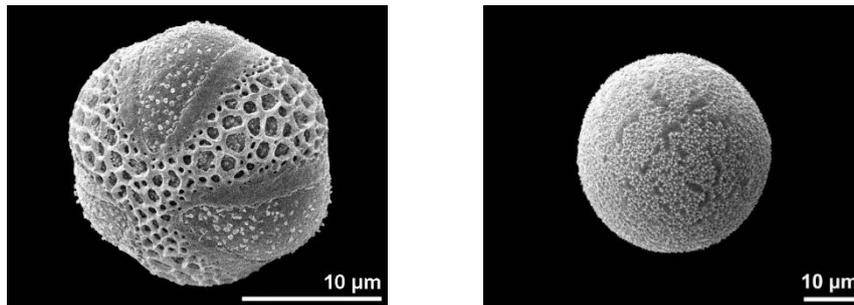


Figure 21: Pollen de *Salix daphnoides* (à droite) et de *Populus tremula* (à gauche) au microscope électronique à balayage (39)

c) Le fruit

Le fruit est une capsule loculicide s'ouvrant par deux ou quatre valves. Les graines, de petite taille, sont nombreuses et entourées d'une aigrette de poils. Les graines renferment un embryon de petite dimension et n'ont pas d'albumen. (30,31,40,43–45)

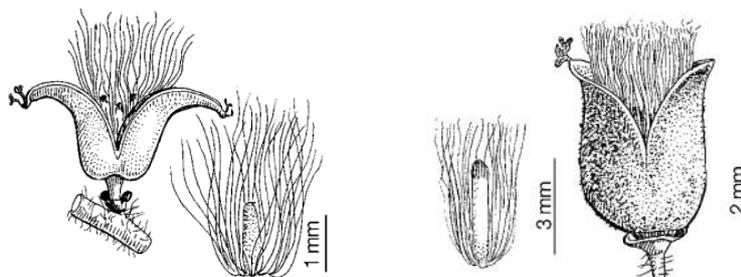


Figure 22 : Fruit et graine de *Salix fragilis* (à gauche) et de *Populus alba* (à droite) (46)

d) Caractéristiques environnementales

➤ Distribution géographique

Les plantes de la famille des Salicacées sont répandues, mais plus fréquentes dans les régions tempérées septentrionales à arctiques. Elles sont caractéristiques des habitats ouverts, humides ou gorgés d'eau. (45)

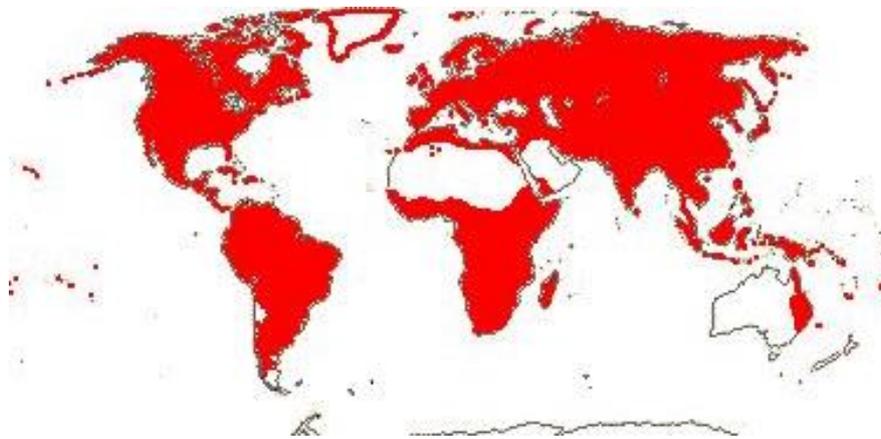


Figure 23 : Répartition mondiale des Salicacées (47)

➤ Habitat

Les saules affectionnent particulièrement les sols humides. Ils poussent dans les vallées, en plaine, au bord des fossés et ruisseaux, dans les prairies humides, les marais et en montagne. Les peupliers originaires des régions froides et tempérées de l'hémisphère nord se rencontrent au bord des cours d'eau, dans les vallées tempérées, les bassins fluviaux, les clairières et lisières de plaines. Ils composent des rideaux brise-vent dans le nord-ouest de la France et le Val de Loire. Certaines sous-espèces de *P. tremula* peuplent les hautes vallées des Alpes, des Pyrénées et les hauts plateaux.



Figure 24 : *Populus tremula* (36)

➤ Type de sol

Les saules préféreront un sol composé d'alluvions fraîches, meubles, légères, de préférence humides. Les peupliers se développent sur des terrains poreux, argilo-limoneux, limono-sableux ou sablonneux. Le peuplier aime les sols alluviaux, vaseux, annuellement enrichis par les inondations temporaires. Il préfère donc les fonds de vallées, les bords de rivières et les berges de canaux.

➤ Exposition

Les saules ont besoin d'une exposition en pleine lumière. Une situation de mi-ombre, en bordure d'un massif boisé par exemple, est possible. Cependant, ils risquent de s'étioler en recherchant la clarté. Tous les peupliers aiment la lumière et l'espace. (48)

2. Caractères des quatre principales espèces utilisées en phytothérapie: *S. alba* L., *S. daphnoides* Vill., *S. fragilis* L. et *S. purpurea* L.

La détermination des espèces de saules est souvent rendue difficile par l'existence de nombreux hybrides.

a) *Salix alba* L.

➤ Noms vulgaires

Le nom français de *S. alba* est le saule blanc mais d'autres noms lui sont également donné tels que l'osier blanc, le saule argenté, le saule commun ou bien le vuisier.

➤ Caractères biologiques

S. alba est un arbre à croissance rapide. Mesurant 5 à 15 mètres en général, il peut atteindre les 25 mètres de hauteur avec une longévité de plus de 100 ans. Son tronc droit peut atteindre un mètre de diamètre.

Cet arbre dioïque fleurit d'avril à mai en même temps que la feuillaison. La pollinisation est anémophile ou entomophile.



Figure 25 : Port de *Salix alba* (36)

➤ Caractères diagnostiques

C'est un arbre à tronc court et grosses branches recouvert d'une écorce crevassée en long lorsqu'elle est âgée. Les rameaux sont flexibles et dressés. Jeunes, ils sont velus et soyeux puis deviennent glabres de couleur vert olive. Les bourgeons marron sont également velus et soyeux.

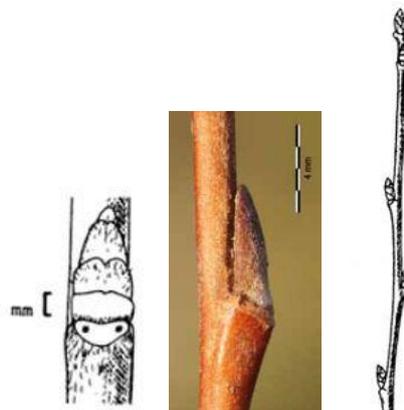


Figure 26 : Rameaux et bourgeons de *Salix alba* (49,50)

Les feuilles alternes, lancéolées, effilées et denticulées sont vertes grisâtres, velues sur le dessus et soyeux dessous. Longues de plus de 5 cm jusqu'à 10 à 13 cm, elles ont un pétiole court. Son feuillage dense argenté lui confère un aspect caractéristique immédiatement reconnaissable, même à distance.



Figure 27 : Feuilles de *Salix alba* (36,50)

Les fleurs sont groupées en chatons cylindriques unisexués pédonculés. Les chatons mâles sont grêles alors que les chatons femelles sont assez denses. Les fleurs mâles ont deux étamines à anthères jaunes, insérées à l'aisselle d'une écaille soyeuse qui porte à sa base une petite glande nectarifère. Les fleurs femelles sont réduites à une écaille protégeant le pistil à style court. Une glande nectarifère accompagne chaque pistil.

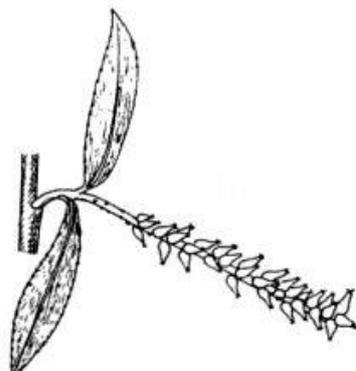


Figure 28 : Fleurs femelles de *Salix alba*

Figure 29 : Fleurs mâles de *Salix alba* (36,50)

Le fruit est une capsule glabre s'ouvrant à maturité en deux valves et laissant échapper de nombreuses graines. De fins poils blancs dressés enveloppent toute la graine et facilitent la dissémination par le vent. L'arbre fructifie de mai à juin.

➤ Caractères environnementaux

Le saule blanc est l'un des plus communs. On le trouve partout en France y compris en Corse, il peut vivre jusqu'à 1300 mètres d'altitude. Il pousse spontanément dans toute l'Europe, dans le nord et le centre de l'Asie, ainsi que dans le nord de l'Afrique. Il s'hybride facilement avec

S. fragilis. *S. alba* peuple les vallées et collines, les berges des rivières sauvages, les bords des boires (Marais poitevin), des lacs, les lisières de forêts et les prairies humides. Il est rare en montagne.

Il pousse dans des milieux assez humides à humides, souvent au bord de l'eau dans des sols à pH basique à neutre bien aérés. Le saule blanc a besoin de soleil et de luminosité pour se développer. Il peut subsister dans les terres séchantes. (48,50–53)

b) *Salix daphnoides* Vill.

➤ Noms vulgaires

Salix daphnoides est nommé en français saule faux daphné, saule à feuilles de laurier ou saule précoce.

Daphnoides est transcrit du grec *daphnoeides* qui signifie « semblable au laurier ».

➤ Caractères biologiques

S. daphnoides est un arbuste ou un petit arbre dioïque de 4 à 14 mètres, à croissance rapide. La floraison a lieu de février à avril avant la feuillaison. La pollinisation est anémophile.

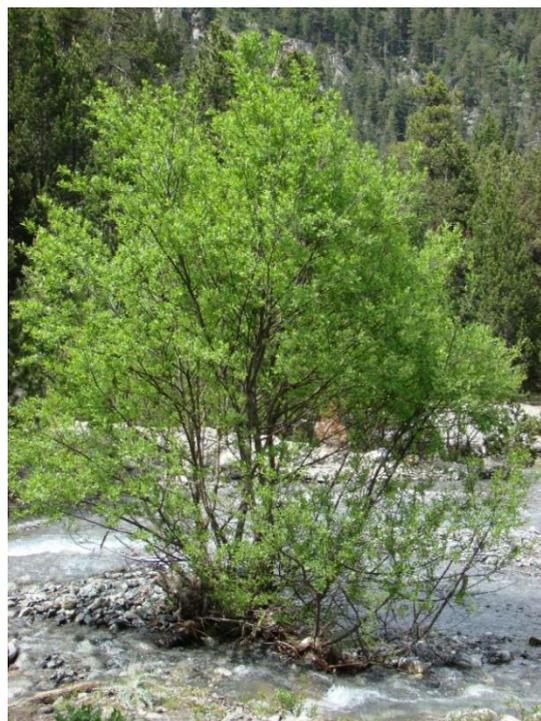


Figure 30 : Port de *Salix daphnoides* (36)

➤ Caractères diagnostiques

Les jeunes rameaux sont verts couverts de quelques poils courts et souples puis deviennent rouge pourpre recouverts d'une pruine bleuâtre glauque. Ce sont des rameaux robustes. Les bourgeons sont très grands, dressés et glabres.



Figure 31 : Rameaux et bourgeons de *Salix daphnoides* (49,50)

Les feuilles à grands stipules dentés sont longues de 6 à 12 cm et larges de 2 à 4 cm. Elles sont de formes elliptiques, lancéolées, terminées en pointe, effilées et munies de petites dents. De couleur verte, luisantes sur le dessus et vertes bleuâtres en dessous, elles sont rapidement caduques.



Figure 32 : Feuilles de *Salix daphnoides* (49,50)

Les chatons jaunes ou verts apparaissant avant les feuilles sont cylindriques, longs de 3 à 4 cm. Ils sont sessiles et munis d'écailles brunâtres très velues. Les fleurs mâles sont munies de deux étamines libres, glabres avec des anthères jaunes. Les fleurs femelles ont un style allongé terminé par deux stigmates entiers ou bilobés.

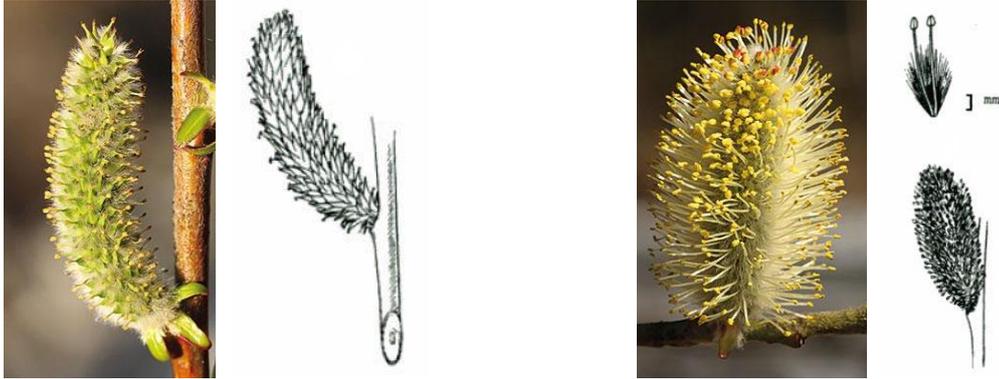


Figure 33 : Fleurs femelles de *Salix daphnoides* (49,50) Figure 34 : Fleurs mâles de *Salix daphnoides*

Les fruits sont des capsules glabres, non pédonculés et de forme ovoïde-conique.

➤ Caractères environnementaux

S. daphnoides est assez rare en Savoie et dans le Dauphiné et très rare dans les vallées du Rhône et du Rhin. Il s'agit d'une espèce protégée dans la région Midi-Pyrénées. On le retrouve dans l'Europe septentrionale, l'Asie centrale et l'Himalaya. Il pousse de 150 à 1800 mètres d'altitude avec un optimum à l'étage montagnard, au bord des lits majeurs des torrents et rivières au sol présentant des alternances d'engorgement et de dessèchement, composé de sables, graviers et galets à pH basique à légèrement acide. (36,49,50,53)

c) *Salix fragilis* L.

➤ Noms vulgaires

Salix fragilis peut être nommé en français saule cassant ou saule fragile. *Fragilis* vient du latin fragile car les rameaux se cassent facilement près de la tige.

➤ Caractères biologiques

S. fragilis est un arbre dioïque pouvant atteindre les 15 à 25 mètres mais de faible longévité. Les fleurs et les feuilles apparaissent en même temps, d'avril à mai. La pollinisation est anémophile ou entomophile.



Figure 35 : Port *Salix fragilis* (36)

➤ Caractères diagnostiques

Le tronc est court recouvert d'une écorce rugueuse portant des rameaux étalés et dressés. Ils sont glabres de couleurs vert olive et se cassent facilement à leur point d'attache.

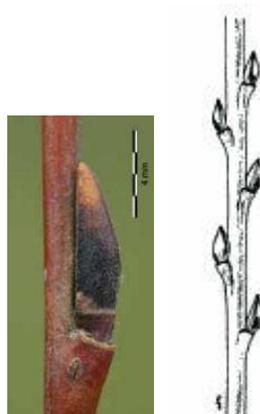


Figure 36 : Rameaux et bourgeons de *Salix fragilis* (49,50)

Les feuilles alternes ont un court pétiole. Longues de 6 à 15 cm elles sont lancéolées et bordées de dents fines avec la pointe déjetée sur le côté. Elles sont luisantes sur le dessus et de couleur glauque ou blanchâtre en dessous. Ces feuilles sont d'abord soyeuses, puis glabres.



Figure 37 : Feuilles *Salix fragilis* (36,50)

Les fleurs sont groupées en chatons unisexués portées par un pédoncule à feuilles velues et soyeuses. Les chatons mâles sont assez denses alors que les femelles sont grêles et lâches. Les bractées sont jaunâtres. Les fleurs mâles ont deux étamines à anthères jaunes. Les fleurs femelles sont nectarifères à style court.



Figure 38 : Fleurs femelles de *Salix fragilis*

Figure 39 : Fleurs mâles de *Salix fragilis* (36,50)

Les fruits sont des capsules glabres ou faiblement pubescentes.

➤ Caractères environnementaux

S. fragilis est une espèce assez commune un peu partout en France sauf en région méditerranéenne et dans le Sud-Ouest, où elle est plus rare voire absente. On retrouve ce saule

spontanément en Europe. On le rencontre également en Iran et Sibérie. Il peut pousser jusqu'à 1100 mètres d'altitude. Le saule fragile a besoin de luminosité pour se développer. Il pousse dans des sols riches en bases ou azotes, pauvre en calcaire composés de graviers de galets ou sables régulièrement inondés. Il tolère des terres fortes, froides et carbonatées. (48,50,53)

d) *Salix purpurea* L.

➤ Noms vulgaires

Salix purpurea est nommée en français saule pourpre, osier rouge ou verdiau.

➤ Caractères biologiques

Le saule pourpre est un arbrisseau dioïque de un à six mètres à faible longévité. La floraison a lieu de mars à avril avant la feuillaison. La pollinisation est anémophile ou entomophile.

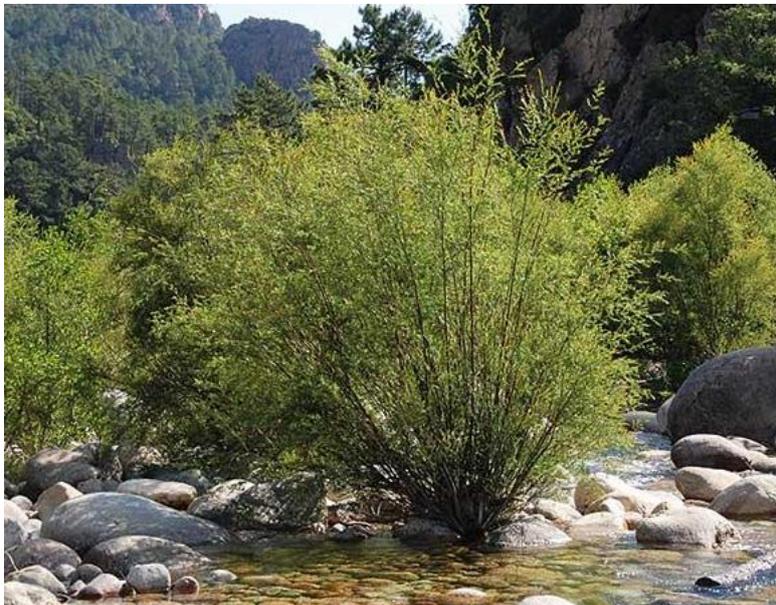


Figure 40 : Port de *Salix purpurea* (49)

➤ Caractères diagnostiques

Cet arbrisseau a un port touffu, souvent en boule. Les rameaux glabres sont souples, longs, minces et de couleur pourpre foncés brillant. Les bourgeons sont allongés de couleur rouge foncé avec un aspect lisse et luisant.

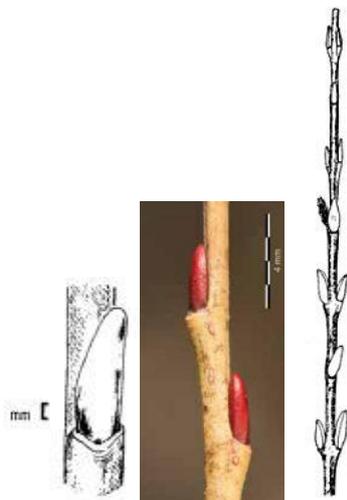


Figure 41 : Rameaux et bourgeons de *Salix purpurea* (49,50)

Les feuilles de 3 à 10 cm sont subopposées (léger décalage entre les points d'insertion) et dépourvues de pétiole. De formes oblongues, elles s'élargissent et deviennent un peu dentées dans le tiers supérieur. Elles sont sur le dessus vert luisant ou glauque et de couleur glauque en-dessous.



Figure 42 : Feuilles des *Salix purpurea* (36,49,50)

Les chatons unisexués ont des bractées noires et rouges velues. Les fleurs mâles ont deux étamines entièrement soudées à anthères rouges. Les fleurs femelles ont un ovaire garni de poils fins et courts et ont un style très court.

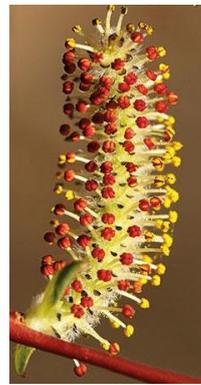


Figure 43 : Fleurs femelles *Salix purpurea* Figure 44 : Fleurs mâles de *Salix purpurea* (49,50)

Le fruit est une capsule à poils fins et courts d'un aspect feutré.

➤ Caractères environnementaux

Salix purpurea est une espèce commune partout en France sauf dans l'ouest où elle est presque absente. C'est une espèce originaire d'Europe et d'Asie centrale. Elle croît jusqu' à 2300 mètre d'altitude dans des sols argileux, caillouteux ou sableux à pH neutre aux bords des cours d'eau, des chemins et des bois. Il a besoin de soleil pour se développer. (50,52,53)

Chapitre III - La drogue

A. Définitions

La drogue n'appartient pas à une espèce donnée. La pharmacopée européenne mentionne *S. purpurea* L., *S. daphnoides* Vill. et *S. fragilis* L. L'espèce *S. alba* est évoquée par la Commission E. Cependant d'autres espèces du genre *Salix* sont autorisées dans la mesure où la teneur totale en salicine est d'au moins 1,5%. La drogue est surtout fournie par *S. purpurea* et *S. alba*, cette dernière espèce atteignant à peine la teneur en salicine requise par la pharmacopée européenne. Elle est essentiellement importée de l'ex-Yougoslavie, de Bulgarie, de Hongrie et de Roumanie. (54,55)

1. Définitions de la pharmacopée européenne

a) Drogue végétale

Les drogues végétales sont essentiellement des plantes, parties de plantes ou algues, champignons, lichens, entiers, fragmentés ou brisés, utilisés en l'état, soit le plus souvent sous forme desséchée, soit à l'état frais. Certains exsudats n'ayant pas subi de traitements spécifiques sont également considérés comme des drogues végétales. Les drogues végétales doivent être définies avec précision par la dénomination scientifique botanique selon le système binomial (genre, espèce, variété, auteur).

Les drogues végétales sont obtenues à partir de plantes cultivées ou sauvages. Des conditions appropriées de collecte, de culture, de récolte, de séchage, de fragmentation et de stockage sont essentielles pour garantir leur qualité.

Les drogues végétales sont dans la mesure du possible exemptes d'impuretés telles que la terre, la poussière, toute souillure ou autres contaminants, par exemple une contamination fongique, par les insectes ou autres contaminations animales. Elles ne présentent pas de signe de pourriture.

Dans le cas où un traitement décontaminant a été utilisé, il est nécessaire de montrer qu'il n'altère pas les constituants de la plante et qu'il ne laisse pas de résidus nocifs. L'emploi d'oxyde d'éthylène est interdit pour la décontamination des drogues végétales. (56)

b) L'écorce de saule

Il s'agit d'écorce séchée, entière ou fragmentée, de jeunes rameaux, ou morceaux entiers séchés des ramules de l'année de diverses espèces du genre *Salix* dont *S. purpurea* L., *S. daphnoides*

Vill. et *S. fragilis* L. La teneur minimum de dérivés salicylés totaux est de 1,5 % exprimés en salicine et calculés par rapport à la drogue desséchée. (56)

B. Identification

Les drogues végétales sont identifiées par leurs descriptions macroscopiques, microscopiques et tout essai complémentaire éventuellement requis comme par exemple la chromatographie sur couche mince (CCM).

1. Macroscopique

a) L'écorce

L'écorce de saule se présente sous forme de pièces flexibles, allongées, tuyautées ou courbées, d'une épaisseur de 1 à 2 mm. La face externe, jaune-vert ou gris-brun, est lisse ou légèrement ridée longitudinalement. La face interne est lisse ou finement striée longitudinalement et, selon les espèces, blanche, jaune pâle ou brun-rouge. La cassure est courte dans la partie externe et grossièrement fibreuse à l'intérieur. Le diamètre des ramules de l'année n'est pas supérieur à 10 mm. Le bois est blanc ou jaune pâle. (56)



Figure 45 : Écorce de saule (54)

b) La poudre

La poudre est jaune pâle, jaune-vert ou brun clair. (56)

2. Microscopique

Réduite en poudre et examinée au microscope, l'écorce présente des fibres pouvant atteindre 600 μm de long, très étroites, à paroi épaisse, entourées de cellules parenchymateuses à cristaux prismatiques. Le parenchyme cortical, grossièrement ponctué, possède une paroi épaissie et renferme de grandes macles d'oxalate de calcium. (54,57)

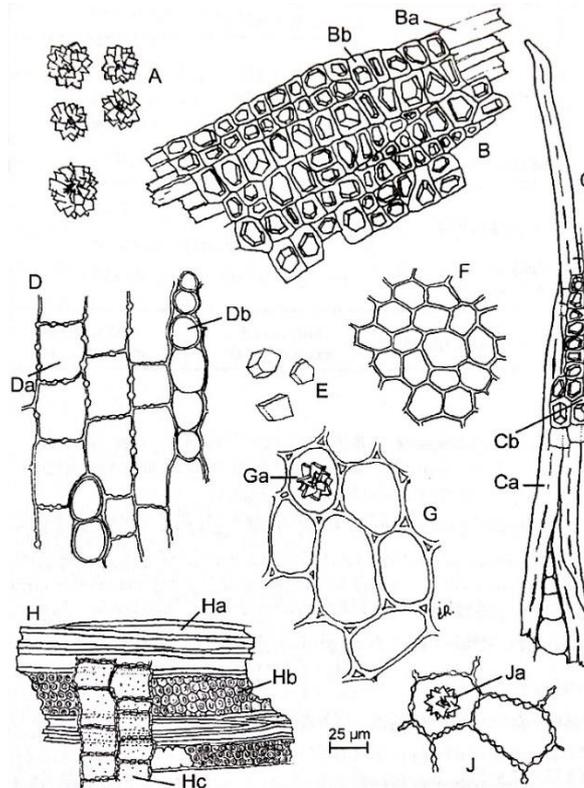


Figure 46 : Dessin pour l'identification microscopique de l'écorce de saule pulvérisée (56)

Examiné au microscope la poudre présente les éléments suivants (selon la figure 46) :

- A : macles d'oxalate de calcium dispersés
- B-C: faisceaux
 - Ba-Ca : fibres étroites à parois très épaisses pouvant atteindre 600 μm de long
 - Bb-Cb : files de cellules cristallifères contenant des prismes d'oxalate de calcium
- D : cellules parenchymateuses de l'écorce à paroi épaisse
 - Da : cellules ponctuées en chapelet
 - Db : rayons médullaires unisériés
- E : cristaux prismatiques

- F : cellules de suber épaissies
- G : cellules collenchymateuses du parenchyme
 - Ga : macles d'oxalate de calcium
- H : ramules
 - Ha : fibres
 - Hb : vaisseaux lignifiés
 - Hc : rayon médullaires
- J : cellules parenchymateuses de l'écorce
 - Ja : macles d'oxalate de calcium (56)

3. Identification par chromatographie

L'identification par chromatographie sur couche mince permet de mettre en évidence la salicine dans la solution à examiner réalisée à partir de l'écorce de saule pulvérisée. L'identification de la salicine se fait par comparaison de la taille et de l'intensité de la coloration par rapport à une solution de référence. (56)

Les dérivés salicylés sont dosés par chromatographie liquide après extraction par le méthanol et reflux dans l'hydroxyde de sodium méthanolique. (57)

4. Organoleptique

L'écorce de saule a une saveur astringente et amère, sans odeur particulière. (54)

C. Contrôle de qualité

➤ Matière organique étrangère

Les drogues végétales doivent être exemptes de moisissures, d'insectes et d'autres contaminations animales.

Les éléments étrangers se composent de parties étrangères (tout élément qui provient de la plante-mère mais ne constitue pas la drogue végétale) ou de matières étrangères (tout élément qui est étranger à la plante-mère, d'origine végétale ou minérale).

Les éléments étrangers sont décelés par examen à l'œil nu ou à l'aide d'une loupe sur 100 à 500 grammes d'échantillon répartis en couche mince.

Les ramules d'un diamètre supérieur à 10 millimètres sont autorisés avec un maximum de 3 %. Il ne doit pas y avoir plus de 2 % d'autres éléments étrangers.

➤ Perte à la dessiccation

La perte à la dessiccation est la perte de masse exprimée en pourcentage masse/masse.

La perte à la dessiccation est déterminée sur un gramme d'écorce de saule pulvérisée à l'étuve à 105°C pendant deux heures. Elle doit être au maximum de 11 %.

➤ Métaux lourds

Les métaux lourds sont dosés par spectrométrie d'absorption atomique, spectrométrie d'émission atomique à plasma à couplage inductif ou spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif.

La teneur en cadmium ne doit pas dépasser 2,0 ppm.

➤ Cendres totales

Les cendres totales sont déterminées après incinération d'un gramme de drogue pulvérisée dans un creuset de silice ou platine au préalable chauffé au rouge. L'incinération se poursuit jusqu'à masse constante. L'échantillon ne doit s'enflammer à aucun moment.

Les cendres totales de l'écorce de saule doivent être au maximum de 10 %. (56)

D. Composition chimique

Comme l'indique la pharmacopée européenne, la partie de la plante utilisée est l'écorce, cependant les feuilles de nombreuses espèces produisent autant de salicylates. L'écorce contient également des composés phénoliques, des flavonoïdes et tanins condensés. (58,59)

Le mode de séchage de la matière première a une importance dans la composition finale du produit obtenue. On a montré pour *S. alba* qu'un séchage par air naturel ou dans un four à 30 °C n'a pas d'effet significatif sur les composés phénoliques présents. En revanche,

l'augmentation de la température de séchage à 70 °C conduit à une hausse du taux de dessiccation mais à une perte de certains composés phénoliques. (60)

➤ Dérivés salicylés

L'écorce de saule renferme principalement des glucosides de l'alcool salicylique. La teneur en dérivés salicylés totaux peut varier de 1 à 11%. Les jeunes rameaux (écorce et bois) renferment les mêmes composants, en concentration plus faible que l'écorce seule.

Les principaux dérivés salicylés de l'écorce de saule sont les suivants :

- la salicortine (jusqu'à 4%) et 2'-O- acétylsalicortine (jusqu'à 10 %)
- la salicine (= salicoside) (environ 1%) et 2'-O- acétylsalicine (jusqu'à 4 %)
- la trémulacine,
- la fragiline,
- la populine,
- le saliréposide. (54,61)

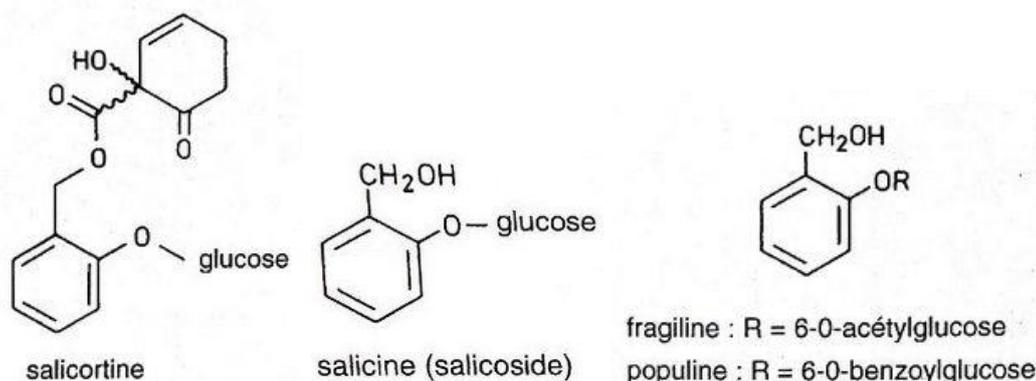


Figure 47 : Structure de la salicortine, salicine, fragiline et populine (54)

La salicortine et ces dérivés, thermolabiles, sont partiellement transformés en salicine lorsque l'écorce est séchée à température élevée.

La composition qualitative et quantitative varie selon la nature de la matière première. *S. purpurea* contient environ 3 à 8,5 % de dérivés salicylés, *S. daphnoides* environ 4 %, *S. fragilis* entre 2 et 10% et *S. alba* de 0,5 à 1,5 %. (54) Le taux de salicine de certaines espèces de saule est inférieur aux 1,5 % requis par la pharmacopée européenne, elles ne pourront donc pas être utilisées dans un but thérapeutique.

La concentration en salicylate de l'écorce de saule varie en fonction de l'espèce, de l'âge de l'écorce et de la saison. L'écorce récoltée en automne contient des quantités supérieures en salicylates par rapport celle récoltée au printemps. De plus, le taux de salicylates est plus important dans l'écorce âgée de deux ans que celle d'un an. Il y a une augmentation de 25% de salicylates entre l'écorce automnale de deux ans et l'écorce printanière d'un an. (55)

➤ Composés phénoliques

Les principaux composés phénoliques de l'écorce de saule sont :

- la triandrine,
- la vimaline et ces dérivés aromatiques tels que : la saligénine (= alcool salicylique), l'aldéhyde syringique, et les acides salicylique, p-hydroxybenzoïque, caféique, férulique et p-coumarique. (54)

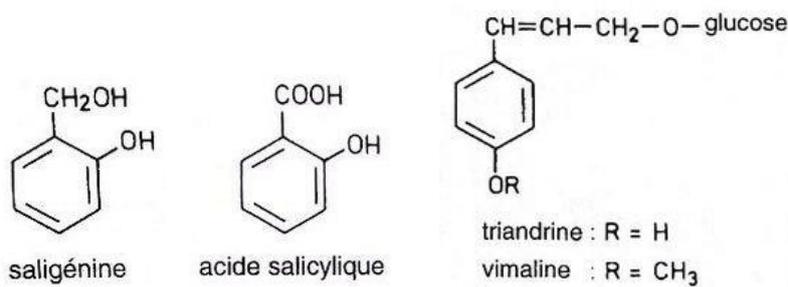


Figure 48 : Structure de la saligénine, l'acide salicylique, la triandrine et la vimaline (54)

➤ Flavonoïdes (1 à 4 %)

Les flavonoïdes retrouvés dans l'écorce sont :

- des hétérosides du quercétol, de la lutéoline, de l'ériodictyol et de la naringénine.
- l'ampélopsine (flavononol)
- l'isosalipurposide (chalcone)
- la catéchine. (54,59)

➤ Tanins (8 à 20 %) (59)

L'écorce de saule comprend une quantité non négligeable de tanins dont les procyanidines B. Il y a des différences significatives dans la teneur en procyanidine au sein de la population de saule. La teneur varie de 0,26 mg/g pour *Salix purpurea* à 2,24 mg/g pour *Salix alba*. (62)

Il convient de noter que les tanins peuvent interférer avec l'absorption de l'acide salicylique.(63)

Chapitre IV - Etude de l'écorce de *Salix Sp.*

A. Pharmacologie

Si beaucoup croient que le saule est une source naturelle de l'aspirine, il ne contient cependant qu'une faible quantité de salicine, précurseur de l'acide salicylique. (64) L'administration d'écorce de saule à la dose recommandé équivalente à 240 mg de salicine montre un taux maximum d'acide salicylique de 1,4 mg/L. En comparaison une dose antalgique de 500 mg d'acide acétylsalicylique donne une concentration de 35 à 50 mg/L. (65) L'Agence européenne des médicaments (EMA) indique dans son rapport que l'air sous courbe de 240 mg de salicine est équivalent à un apport de 87 mg d'acide acétylsalicylique. (66) D'autres auteurs indiquent une concentration équivalente de 50 mg d'acide acétylsalicylique. Ces dosages correspondent plutôt à un effet cardioprotecteur, la salicine ne peut donc pas à elle seule expliquer de manière satisfaisante l'efficacité clinique de l'écorce de saule. (67) D'autres constituants par exemple les polyphénols, les tanins, les flavonoïdes et autres contribuent donc à l'effet global. (65)

1. Effet anti-inflammatoire

a) Rappel sur les mécanismes de l'inflammation

➤ Définition

La réponse inflammatoire est un processus physiologique de défense de l'organisme contre une agression qui entraîne une altération tissulaire. La fonction première de la réponse inflammatoire est d'éliminer ou d'isoler l'agent agresseur (bactérie, virus, parasite, tissu lésé) du reste de l'organisme et de permettre, le plus rapidement possible, la réparation des tissus. Cette réponse, dénommée inflammation aiguë, est un phénomène bénéfique pour l'organisme qui peut ainsi retrouver son intégrité physiologique. L'aspect négatif de la réponse inflammatoire intervient quand cette dernière se pérennise et devient chronique. Dans ce cas, la réaction inflammatoire devient défavorable et doit être contrôlée par des traitements médicamenteux. (68)

➤ Causes

Une inflammation peut être déclenchée par :

- des micro-organismes comme des bactéries, des virus, des champignons ou des parasites,
- des corps étrangers, (protéines étrangères par exemple)
- des lésions tissulaires avec formation de débris de tissus provenant d'atteintes mécaniques, chimiques, physiques (chaleur, rayonnement) ou bien sous l'influence d'inducteurs endogènes (hémorragie, réactions auto-immunes). (69)

L'inflammation est caractérisée par quatre phénomènes : *tumor* (œdème), *dolor* (douleur), *calor* (chaleur) et *color* (rougeur).

➤ L'inflammation aiguë

L'inflammation est aiguë quand elle aboutit à l'élimination de l'agent déclenchant suivie par le nettoyage du foyer inflammatoire par les macrophages et le retour à l'état initial sans aucune séquelle fonctionnelle ni anatomique. (69)

L'inflammation aiguë peut être divisée en trois grandes phases :

- une phase **vasculaire** immédiate, de l'ordre de la minute, caractérisée par des modifications de la micro-circulation locale ;
- une phase **cellulaire** consécutive à la mobilisation de nombreuses cellules. Cette mobilisation cellulaire va permettre l'élimination des micro-organismes pathogènes et des tissus lésés ;
- une phase de **résolution** et de cicatrisation qui, en quelques jours, verra la restauration des tissus.

La phase vasculaire :

La phase vasculaire comporte une vasoconstriction réflexe très brève suivie d'une vasodilatation durable avec ralentissement du flux sanguin et une augmentation de la perméabilité vasculaire. Cela entraîne une fuite de liquide plasmatique, la migration extravasculaire des leucocytes et donc la formation d'œdèmes.

La brève vasoconstriction va entraîner l'activation des plaquettes. Les plaquettes activées sont capables de synthétiser le thromboxane A2 qui est doué de propriétés agrégantes et vasoconstrictrices. Elles interviennent également pour colmater les brèches.

D'autre part, l'activation du facteur XII de coagulation par des éléments solides ou figurés (cristaux, collagène), des composées biologiques (LPS bactérien, plasmine) ou immunologiques (complexes immuns) va déclencher le mécanisme de la coagulation pour aboutir à la formation de fibrine qui consolide le clou hémostatique formé par les plaquettes.

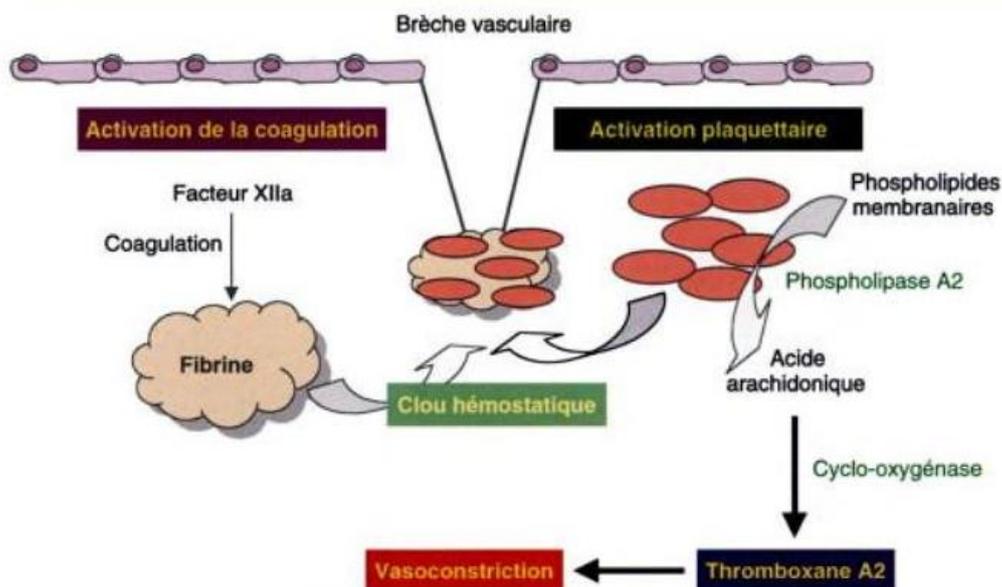


Figure 49 : Activation plaquettaire au cours des premières étapes de la phase vasculaire (68)

Le système des kinines et notamment la bradykinine est responsable de la douleur, augmente la perméabilité vasculaire et amplifie la réaction inflammatoire. La bradykinine potentialise l'effet des prostaglandines (PG) et stimule la phospholipase A2 (PLA2).

La phospholipase A2 favorise la formation d'acide arachidonique et du PAF-acéther à partir des phospholipides membranaires des plaquettes et des cellules endothéliales. Le métabolisme de l'acide arachidonique conduit par la voie de la cyclo-oxygénase à la synthèse des prostaglandines, et par la voie de la 5-lipo-oxygénase (5-LOX) aux leucotriènes (LT). Les prostaglandines sont des agents vasodilatateurs et algogènes qui contribuent à l'érythème, à l'œdème, à la douleur et à la fièvre. Les leucotriènes ont une forte activité chimiotactique et chimocinétique sur les polynucléaires neutrophiles. Le PAF-acéther est le plus puissant des agrégants plaquettaires. Il a également une action chimiotactique pour les polynucléaires neutrophiles, il active les phagocytes et agit sur les fibres musculaires.

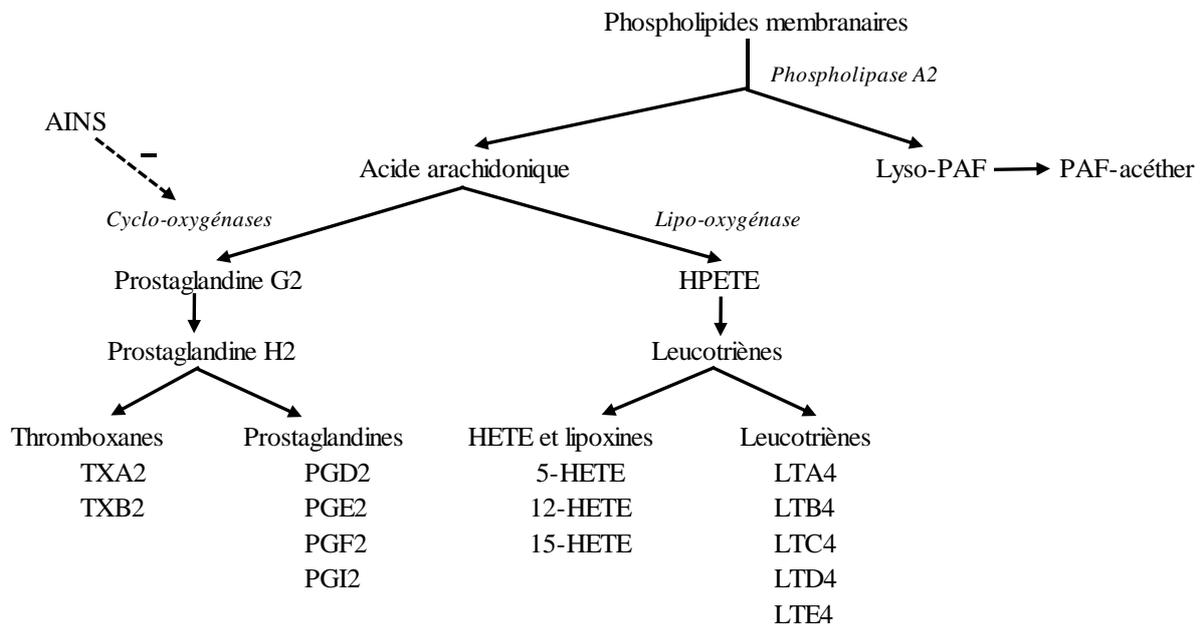


Figure 50 : Métabolisme de l'acide arachidonique

Il existe au moins deux iso-enzymes de la cyclo-oxygénase, la COX-1 et la COX-2. La COX-1 est présente de façon constitutive dans la plupart des tissus et participe notamment à la protection de la muqueuse gastro-intestinale par la synthèse des prostaglandines E2, à l'activité plaquettaire ou à la régulation du flux sanguin local par la synthèse de thromboxane A2 ou de prostacyclines. La COX-2 est induite par certains stimuli qui augmentent son expression tissulaire, particulièrement lors d'une réponse inflammatoire où l'on peut voir son activité être augmentée de plus de vingt fois. Les AINS exercent leur rôle anti-inflammatoire en inhibant l'activité des deux iso-enzymes mais à des puissances différentes. Ainsi, l'aspirine inhibe plus la COX-1 que la COX-2, et à faible dose seule la COX-1 est bloquée. Ce n'est qu'à fortes doses que l'effet anti-inflammatoire de l'aspirine se révèle par l'inhibition de la COX-2. Les « coxib » tel que le célécoxib ou l'étoricoxib, inhibe sélectivement la COX-2. Cela permet d'avoir une action anti-inflammatoire et analgésique efficace tout en réduisant les risques de complications gastro-intestinales. (70)

La phase cellulaire :

La phase cellulaire, qui fait suite à la phase vasculaire, est caractérisée par un afflux extravasculaire interstitiel de leucocytes : les polynucléaires neutrophiles dans un premier temps puis les monocytes.

Dès les premières minutes, les cellules de l'immunité innée (polynucléaires neutrophiles, monocytes et macrophages) vont éliminer les micro-organismes pathogènes et les tissus lésés. Les cellules de l'immunité innée vont produire des médiateurs tels que les cytokines, les

chimiokines et les espèces réactives de l'oxygène. Les cytokines et chimiokines ont pour fonction de recruter sur le site de l'infection des cellules phagocytaires et des molécules effectrices (immunoglobulines, protéines du complément). Les cytokines produites en réponse à une infection sont les interleukines (IL-1, IL-6, IL-8 et IL-12) et le tumor necrosis factor alpha (TNF- α). Les cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6 et TNF- α) jouent un rôle prépondérant dans la régulation des cellules phagocytaires et sont susceptibles d'intervenir lors de chacune des étapes qui gouvernent la fonction pro-inflammatoire de ces cellules. Le TNF- α est la première cytokine libérée par les monocytes et les macrophages lors de la réaction inflammatoire. Il stimule lui-même la synthèse d'IL-1 et d'IL-6.

Par la suite se met en place une réponse non adaptative précoce qui implique des lymphocytes porteurs de récepteurs pour l'antigène peu variables. Si cela n'est pas suffisant, l'organisme développera une réponse immunitaire adaptative impliquant l'activation de lymphocytes B et T spécifiques.

La phase de résolution :

La réparation de l'endothélium est réalisée par les cellules endothéliales elles-mêmes. Ces cellules ont la capacité à produire et à remodeler les éléments de leur stroma ou de leur lame basale. Si l'atteinte est plus sérieuse d'autres cellules vont intervenir pour réparer le tissu. Les macrophages vont participer à l'angiogenèse, les fibrocytes puis les fibroblastes vont produire les protéines matricielles des tissus intercellulaires (collagène, fibronectine, laminine...).

➤ L'inflammation chronique

L'inflammation chronique est caractérisée par une évolution prolongée sur plusieurs mois, voire des années. On parle de chronicité pour une durée supérieure à six semaines.

La cause ou le mécanisme de la chronicité n'est pas toujours évidente. Les premières réactions sont similaires à celles d'une inflammation aiguë, mais les destructions tissulaires sont plus graves et ont des conséquences fonctionnelles profondes. (68)

b) Mécanismes d'action

Le mécanisme d'action anti-inflammatoire de l'écorce de saule a été explorés *in-vitro* et dans différents modèles animaux.

➤ Action sur le métabolisme de l'acide arachidonique

Un extrait standardisé (entre 23% et 26% de salicine) d'écorce de saule (STW 33-I) est testé chez le rat afin d'étudier son action anti-inflammatoire comparé à l'acide acétylsalicylique (inhibiteur COX non sélectif) et au célécoxib (inhibiteur COX-2 sélectif). Pour une même dose en mg/kg, l'extrait de saule est au moins aussi efficace que l'acide acétylsalicylique dans la réduction des exsudats inflammatoires, dans l'inhibition de l'infiltration leucocytaire et dans la prévention de l'augmentation des cytokines. L'extrait est plus efficace que l'acide acétylsalicylique dans la suppression des leucotriènes et sur la COX-2 et tout aussi efficace dans la suppression des prostaglandines. L'étude montre également que l'extrait STW 33-I n'est pas un inhibiteur sélectif de la COX-2 contrairement au célécoxib. En effet, l'activité de la COX-1, mesuré par le taux de thromboxane B₂, est inhibée par l'extrait STW 33-I avec la même efficacité que l'acide acétylsalicylique bien que l'effet soit moins marqué que sur la COX-2. (71)

Bonaterra et al. ont étudié *in vitro* un extrait aqueux d'écorce de saule (STW 33-I) et une fraction riche en polyphénols sur l'expression des ARNm des COX-1 et COX-2 sur différentes lignées cellulaires.

Sur monocytes humains activés par lipopolysaccharide (LPS) et interféron gamma (IFN- γ), des effets inhibiteurs similaires au diclofénac et à l'acide acétylsalicylique ont été observés sur l'expression de l'ARNm de la protéine COX-2.

Sur une lignée cellulaire de carcinome de colon HT-29, l'acide acétylsalicylique et le diclofénac inhibent à la fois l'expression des COX-1 et des COX-2 alors que le STW 33-I et la fraction riche en polyphénols augmentent l'expression d'ARNm de la COX-1 et inhibe légèrement celle de la COX-2. L'influence différente de l'écorce de saule sur l'expression des ARNm des COX-1 et COX-2 par rapport aux AINS pourrait être pertinente pour la prévention des effets secondaires indésirables tels que les ulcères gastriques. (72,73) En effet c'est l'inhibition de la COX-1 qui est responsable de la plupart des effets secondaires.

Un extrait éthanolique d'écorce de saule (1520L) est testé *in vitro* sur des monocytes humains primaires isolés et stimulés par des lipopolysaccharides afin de déterminer son action anti-inflammatoire. L'extrait inhibe la libération de PGE₂, reflétant une action sur la COX-2, avec une concentration inhibitrice 50 (CI 50) de 47 μ g/ml pour le saule et de 0,6 μ g/ml pour le rofécoxib, AINS inhibiteur spécifique de la COX-2.

En comparant les résultats de l'extrait à ceux de la salicine et des salicylates, Fiebich et Chrubasik ont constaté que ces derniers n'ont pas d'action directe sur l'activité enzymatique

des COX. Les résultats montrent que l'extrait de saule inhibe la libération des PGE2 induites par la COX-2 grâce aux autres composants que la salicine ou les salicylates. Il est suggéré que l'extrait de saule pourrait exercer son action en amont de la COX-2, en inhibant la Phospholipase A2, qui génère de l'acide arachidonique précurseur des COX. (74)

L'inhibition directe de la COX, comme pour l'acide acétylsalicylique est peu probable car en raison de l'absence du groupement acétyl, l'acétylation de la COX ne peut avoir lieu comme pour l'acide acétylsalicylique. (54)

Nahrstedt et al. ont étudié, *in vitro* sur des granulocytes humains, le rôle des polyphénols (fraction A), des flavonoïdes (fraction C), des proanthocyanidines (fraction E) et de la salicine (fraction D) présent dans l'extrait d'écorce de saule sur les COX et la 5-lipo-oxygénase. Les polyphénols inhibent quasi complètement la COX-2 et sont les meilleurs inhibiteurs de la COX-1. La plus forte inhibition de la 5-lipo-oxygénase est constatée avec la fraction B (polyphénol et flavonoïdes). Cette étude montre que la salicine n'est pas seule à jouer un rôle anti-inflammatoire dans l'extrait d'écorce de saule. (75)

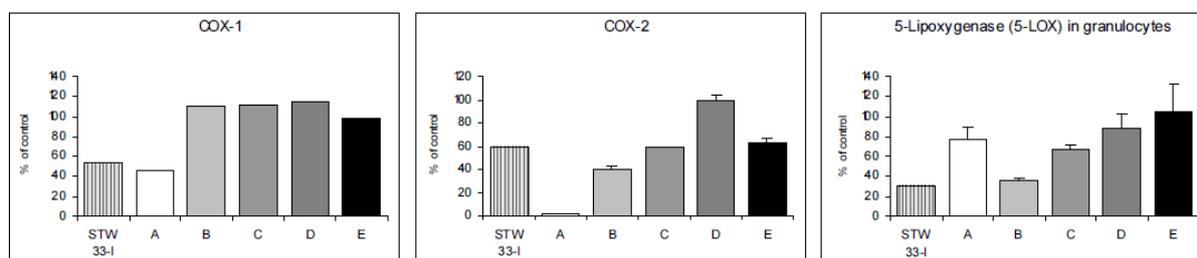


Figure 51 : Effet inhibiteur de l'extrait STW 33-I et des différentes fractions sur la COX-1, la COX-2 et la 5-LOX (75)

En plus de l'inhibition de la voie des cyclo-oxygénases, l'extrait d'écorce de saule présente une activité inhibitrice de la voie des lipo-oxygénases. Une étude chez le rat montre que l'extrait d'écorce de saule STW 33-I inhibe la libération des leucotriènes B4 aussi bien à faible dose (50 mg/kg) qu'à forte dose (150 mg/kg). L'extrait est plus efficace que l'acide acétylsalicylique dans la suppression des leucotriènes. (71)

- Action sur les cytokines pro-inflammatoires : TNF α , IL-1, IL-6

Des études *in vitro* sur des monocytes humains activés analysent l'action du saule sur les cytokines pro-inflammatoires.

Les données de Fiebich et Chrubasik indiquent que l'extrait de *Salix* 1520L est un faible inhibiteur des cytokines pro-inflammatoires TNF α , IL-1 et IL-6. (74)

Bonaterra et al. montrent que l'extrait STW 33-I ainsi que l'acide acétylsalicylique et le diclofénac induisent une diminution significative du TNF- α . A haute dose, l'extrait STW 33-I montre des effets similaires à l'acide acétylsalicylique et au diclofénac. (73)

L'étude de Kayyal et al. chez le rat montre que l'extrait standardisé STW 33-I est au moins aussi efficace que l'acide acétylsalicylique et le célécoxib pour inhiber la libération de TNF- α , IL-1 et IL-6. (71)

L'IL-1 ayant un rôle dans la régulation de la biosynthèse des protéines de la matrice, l'extrait de saule pourrait exercer un effet préventif possible sur le cartilage. Ces données méritent d'être confirmées *in vivo* lors d'essais cliniques, de même que l'évaluation à long terme des bénéfices potentiels des extraits sur le cartilage. (74)

➤ Action sur le facteur de transcription NF- κ B

Le facteur nucléaire NF- κ B est un facteur de transcription présent dans la plupart des cellules de l'organisme. Il régule l'expression de plusieurs gènes impliqués dans les réponses inflammatoires et immunes. Il est à l'origine de la production de cytokines, chimiokines, d'enzymes générant des médiateurs de l'inflammation et des molécules adhésives jouant un rôle clé dans le recrutement initial des leucocytes au niveau des sites inflammatoires. Le TNF- α et IL-1 β activent et sont activées par NF- κ B, à l'origine d'une boucle d'amplification perpétuant la réponse inflammatoire locale. (68)

Le traitement des macrophages activés par LPS avec un extrait de saule standardisé (STW 33-I) montre une inhibition de la translocation de la sous-unité p65, prévenant ainsi l'activation du facteur NF- κ B, avec un effet similaire au diclofénac et à l'acide acétylsalicylique. (73)

➤ Action sur la synthèse du monoxyde d'azote (NO)

Le monoxyde d'azote est un radical libre produit par oxydation de l'arginine sous l'action d'une famille d'enzymes : les NO synthases (NOS). L'activation de certaines NOS inductibles au cours de l'inflammation génère des quantités importantes de NO. Le NO possède des propriétés inflammatoires : vasodilatation, œdème, érythème.

Une étude *in vitro* de Bonaterra et al. sur des monocytes activés par LPS et INF- γ , montre une action inhibitrice de la production de NO par l'extrait aqueux d'écorce de saule STW 33-I. Des résultats similaires sont obtenus avec le diclofénac ou l'acide acétylsalicylique. (73)

➤ Action anti-oxydante

Un extrait standardisé d'écorce de saule (STW 33-I) testé chez le rat, augmente considérablement le glutathion réduit (GSH), ce qui permet de limiter la peroxydation lipidique. L'extrait de saule a montré sa supériorité par rapport à l'acide acétylsalicylique et au célécoxib contre le stress oxydatif. La présence de polyphénols dans l'extrait d'écorce de saule joue probablement un rôle significatif dans cette activité. (71)

2. Effet antalgique

L'effet antalgique de l'écorce de saule est en relation avec ces effets anti-inflammatoires.

L'effet antalgique d'un extrait aqueux standardisé d'écorce de saule STW 33-I a été évalué *in vivo* sur des rats. Le test utilisé est celui de Randall-Sellito qui consiste à exercer une pression croissante sur la patte du rongeur. L'effet analgésique de 150 mg/kg d'extrait par voie orale est comparable à celui de l'acide acétylsalicylique au même dosage et son effet est aussi rapide. La salicine qui est par la suite métabolisée en acide salicylique ne représente que 25 % de l'extrait. La salicine n'est donc pas seule responsable de l'effet antalgique de l'écorce de saule. (75)

3. Effet anti-pyrétique

L'administration *per os* de 5 mmol/kg de salicine à des rats, auxquels la fièvre a été induite par des levures, permet de diminuer significativement la fièvre pour revenir à une température corporelle normale. Lorsque la salicine est administrée en même temps que la levure, elle prévient complètement l'apparition de la fièvre. La salicine injectée en intrapéritonéale au moment de l'augmentation de la fièvre n'a aucun effet même à des doses de 5 mmol/kg. Chez le rat, la salicine montre une action fébrifuge, sans dommages gastriques. Le salicylate de sodium et la saligénine réduisent cette fièvre avec des doses de 2,5 mmol/kg. (76)

4. Effet anti-agrégant plaquettaire

Krivoy et al. ont mené une étude afin d'évaluer la perturbation de l'agrégation plaquettaire chez 51 patients traités avec un extrait d'écorce de saule contre leurs douleurs. Sur 35 personnes souffrant d'exacerbations aiguës de lombalgie chronique, 19 ont reçu un extrait d'écorce de saule dosé à 240 mg par jour de salicine et 16 ont reçu un placebo. Les 16 autres personnes sont des patients stables atteints de cardiopathie ischémique chronique qui reçoivent 100 mg d'acide acétylsalicylique par jour. L'agrégation plaquettaire a été étudiée en utilisant un agrégomètre après 28 jours de traitement. L'agrégation plaquettaire du groupe placebo est de 78 %, du groupe écorce saule de 61%, et du groupe acide acétylsalicylique de 13%. Ce dernier a donc un effet inhibiteur plaquettaire significatif. La consommation d'écorce de saule affecte l'agrégation plaquettaire mais dans une moindre mesure comparé à l'acide acétylsalicylique. Les propriétés anti-agrégant plaquettaires sont dues à l'acide salicylique qui a la capacité d'inhiber la production de thromboxaneA2 plaquettaire en bloquant la cyclo-oxygénase plaquettaire. (77)

5. Effet antinéoplasique

➤ Action inhibitrice de l'angiogenèse

L'angiogenèse est un processus essentiel à la progression des tumeurs afin fournir l'oxygène et les nutriments nécessaires à leurs croissances. Parmi les différents facteurs angiogéniques, le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF), principalement exprimé dans les cellules cancéreuses, joue un rôle essentiel dans la modulation de l'angiogenèse.

Dans une étude, Kong et al. examinent l'activité anti-angiogénique et anti-tumorigène de la salicine et son mécanisme d'action. *In vitro* sur des cellules endothéliales, la salicine supprime l'activité angiogénique et réduit la production de ROS (espèce réactive de l'oxygène). L'expression du VEGF est également diminuée. Administrée à des souris, la salicine inhibe la croissance tumorale et l'angiogenèse. Elle cible les voies de signalisation médiées par les ROS et réduit l'activation des protéines ERK. Les protéines ERK sont des enzymes jouant un rôle dans la division, la croissance et la prolifération cellulaires. (78)

➤ Action anti-prolifératifs

En plus de réduire la douleur et l'inflammation, l'acide acétylsalicylique comme d'autre AINS ont montré des effets antiprolifératifs et d'induction d'apoptose des cellules cancéreuse du

côlon, de l'estomac et de la prostate. Pour étudier le mécanisme d'action antiprolifératif et les effets pro-apoptotiques de l'écorce de saule, un extrait aqueux (STW 33-I) et une fraction riche en polyphénols ont été testés en utilisant une lignée cellulaire cancéreuse du colon. Le STW 33-I et la fraction riche en polyphénols ont montré des effets dose dépendant significatifs anti-prolifératives et pro-apoptotiques. (72)

Une étude *in vitro* vise à évaluer les effets de la salicine et d'autres composants (flavonoïdes et proanthocyanes) de l'écorce de saule sur la prolifération et l'apoptose des cellules cancéreuses humaines du côlon et du poumon. Un extrait alcoolique de *Salix purpurea* est utilisé. Les résultats montrent une activité anti-prolifératives de tous les composés. L'induction de l'apoptose a aussi été confirmée. (79)

➤ Action sur les cellules leucémiques humaines

Après une incubation *in vitro* de 24 heures, l'extrait aqueux de feuilles de *Salix safsaf* a montré une activité anti-leucémique en tuant une majorité (73,8 % en moyenne) des blastes de la leucémie aiguë mésoblastique. Les cellules testées proviennent d'adulte entre 18 et 65 ans. L'étude suggère que la salicine est le composé qui a l'action anti-leucémique majoritaire. (80)

B. Pharmacocinétique

1. Etude *in vitro*

➤ Hydrolyse de la salicine et de la salicortine

La salicine est stable après incubation dans la salive humaine à un pH de 7,2. Elle n'est pas transformée en saligénine.

La salicortine reste inchangée après une heure d'incubation dans un suc gastrique artificiel, mais est dégradée en salicine après 6 heures d'incubation dans le suc intestinal. (81)

➤ Estérification et hydrolyse enzymatique

La β -glucosidase extrait d'amande converti la salicine et la salicortine en saligénine ; cependant leurs dérivés 2'-O-acétylé et la trémulacine ne sont pas décomposés par la β -glucosidase.

Des estérases non spécifiques issues de foie de porc et rat transforment la salicortine en salicine et l'acétylsalicortine en acétylsalicine. Les protéases pancréatiques dégradent la salicortine en salicine. (81)

➤ Métabolisation intestinale

La salicine injectée dans une section isolée d'intestin et de colon de rat est hydrolysée par les bactéries intestinales en son principal métabolite, la saligénine. (81)

La salicine est efficacement hydrolysée par de segments isolés de gros intestins de rats, mais moins efficacement par les segments de l'intestin grêle. Le traitement au préalable avec de la néomycine conduit à une forte réduction de la salicine hydrolysée, ce qui suggère une implication de la flore intestinale. Basé sur ces résultats *ex vivo* chez le rat, il a été maintes fois suggéré le même mécanisme chez l'homme. (82)

➤ Transport à travers la paroi intestinale

La salicine et la saligénine passent la paroi de l'iléon, cependant le mécanisme est plus rapide pour la saligénine. (81)

➤ Distribution

Le transport de la salicine et de la saligénine par les érythrocytes est rapide pour la saligénine et retardé pour la salicine, mais la libération est rapide pour la saligénine et plus lente pour la salicine.

La saligénine et la salicine se lient à l'albumine humaine, mais la saligénine à une affinité plus élevée. (81)

2. Etude chez l'animal

Chez le rat, après une administration orale de salicine (400mg/kg), on observe l'apparition d'acide salicylique deux heures après dans le sérum, avec un pic à cinq heures. Après administration de salicylate de sodium (29 mg/kg), l'acide salicylique apparaît plus rapidement avec un pic à 1,5 heure. L'élimination est plus lente après administration du salicylate de sodium par rapport à la salicine.

Les métabolites urinaires retrouvés chez quatre rats après administration orale sont : l'acide salicylique (30 % de la dose), la salicine (15%), l'acide salicylique conjugué (5%), l'acide gentésique (2%) et la saligénine (0,1%).

Après administration orale de salicine pendant plusieurs jours à des rats, seule la salicine est retrouvée dans les selles.

La salicine apparaît comme une prodrogue, qui est progressivement transportée vers la partie inférieure de l'intestin, hydrolysée en saligénine par les bactéries intestinales et transformée en acide salicylique après absorption. (63,81)

3. Chez l'Homme

a) Absorption et métabolisation

La salicine et la salicortine, les deux salicylates les plus importants dans l'extrait de l'écorce de saule, sont métabolisées par la flore intestinale en saligénine et en glucose avant de pénétrer dans la circulation systémique. Au total, plus de 86 % de salicine et de saligénine sont absorbés lors d'une ingestion orale de salicine pure. Il faut noter que ce chiffre est inférieur avec l'écorce de saule car l'absorption est ralentie par la présence d'autres molécules telles que la populine et la trémulacine, dont les groupes esters perturbent la métabolisation.

La saligénine est ensuite métabolisée par le foie en acide salicylique. L'acide salicylique est le premier métabolite détectable dans le sérum. (54,83)

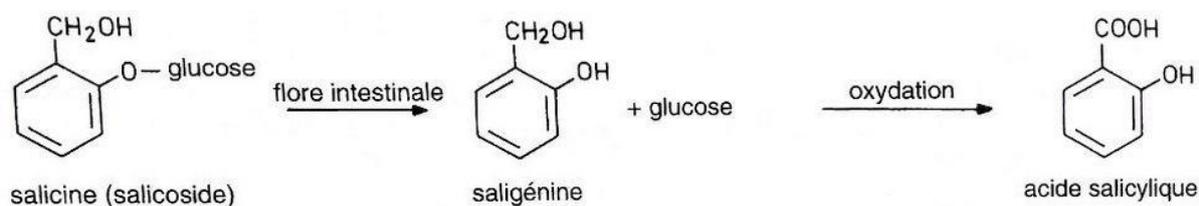


Figure 52 : Métabolisation de la salicine (54)

b) Distribution

Après administration d'écorce de saule, équivalent à 240 mg de salicine, par 10 volontaires sains, les résultats sur 24 heures ont montré que l'acide salicylique est le principal métabolite de la salicine détecté dans le sérum (86% du total des salicylates), ainsi que l'acide salicylurique (10%) et de l'acide gentésique (4%).

Les concentrations sériques maximales sont atteintes au moins 2 h après l'administration orale. Les pics sériques d'acide salicylique étaient en moyenne de 1,2 mg/l, il équivaut à celui d'une dose de 87 mg d'acide acétylsalicylique absorbé *per os*. (66,82) Le taux plasmatique en salicylate ne commence à décroître de façon significative qu'après 8 heures. (54)

c) Elimination

Les métabolites retrouvés dans les urines des 24 heures sont l'acide salicylurique (51 %), l'acide salicylique (12%) et de son conjugué glucuronide (14 %), l'acide gentésique (5%), la saligénine (4%) et une petite quantité de salicine. Ils représentent 86 % de la dose administrée. L'élimination rénale a donc principalement lieu sous forme d'acide salicylurique.

Les métabolites urinaires de l'acide acétylsalicylique sont similaires à ceux de la salicine. (81) La clairance de l'acide salicylique a une forte variabilité entre différents sujet et est fortement influencée par le pH urinaire, l'âge et d'autres facteurs.(82)

C. Toxicologie

1. Effets indésirables

Selon l'ESCOP (European scientific cooperative on phytotherapy), l'écorce de saule ne semble pas induire d'événements indésirables particuliers.

Sur 620 patients traités avec le saule dans divers études cliniques, 45 cas (7,3%) d'événements indésirables ont été signalés. Les principaux sont des troubles gastro-intestinaux, des réactions allergiques (63) tels que le prurit, l'urticaire et l'asthme. (61)

a) Troubles gastro-intestinaux

Les symptômes gastro-intestinaux rencontrés à la prise d'écorce de saule sont des nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhée, dyspepsie, brûlures d'estomac. (66) D'éventuels troubles gastro-intestinaux sont imputables à la présence des tanins. Les plantes qui contiennent plus de 10 % de tanins ont des effets indésirables potentiels de type maux d'estomac, nausées, vomissements. (63)

L'administration de salicine à des rats n'induit pas de lésion gastrique même à des doses de 5 mmol/kg. La salicine étant hydrolysée par les bactéries intestinales puis transformée en acide salicylique après absorption, elle ne cause pas de préjudice gastrique. (76)

b) Réactions allergiques

Des réactions allergiques ont été observées tels que des éruptions cutanées, des prurits, des urticaires, de l'asthme et des exanthèmes. (66)

Un cas d'anaphylaxie résultant de l'utilisation d'un extrait d'écorce de saule chez une patiente ayant des antécédents d'allergie à l'aspirine a été rapporté. L'utilisation de tout complément alimentaire contenant de l'écorce du saule peut présenter un risque de réaction anaphylactique chez les patients ayant des antécédents d'allergie aux salicylates. (84)

c) Inhibition de l'agrégation plaquettaire

Une étude de Krivoy et al. a montré chez l'homme qu'une consommation quotidienne d'extrait d'écorce de saule équivalente à 240 mg de salicine par jour inhibe significativement l'agrégation plaquettaire par rapport au placebo, mais de façon bien moindre que celle provoquée par l'acide acétylsalicylique. (77)

2. Contre-indications et précautions

Compte tenu de l'absence de données suffisantes sur la toxicité sur l'écorce de saule, les précautions habituelles associées aux salicylates sont également applicables. Par conséquent, chez les personnes présentant une hypersensibilité connue à l'aspirine, de l'asthme, un ulcère gastroduodéal actif, des troubles de la coagulation, ou de la goutte doit être conscient des risques associés à la consommation de l'écorce de saule. (63) Son utilisation doit être évitée en cas d'insuffisance hépatique sévère, de dysfonction rénale et de déficit en glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD). (61)

a) Femmes enceintes et allaitement

Compte tenu du manque d'information l'écorce de saule n'est pas recommandé au cours de la grossesse, ni pendant l'allaitement. (61,63)

L'EMA déconseille son utilisation au cours du premier et deuxième trimestre de la grossesse et le contre-indique le troisième trimestre. Les salicylates traversent le placenta et apparaissent dans le lait maternel. (66)

b) Enfants

L'écorce de saule est contre indiqué chez les enfants de moins de 12 ans en raison de la possibilité de survenu d'un syndrome de Reye en cas d'infection virale. (59,61,81)

L'EMA déconseille son utilisation avant 18 ans du fait de l'absence d'études cliniques chez les enfants. (66)

c) Durée d'utilisation

Le rapport d'évaluation de l'Agence européenne des médicaments sur l'écorce de saule, en 2009, limite la durée de traitement à 4 semaines ; cependant les risques d'évènements indésirables sont peu élevés et non graves. Il n'y pas d'impact majeur sur la coagulation du sang, ni sur la muqueuse gastro-intestinale. L'EMA restreint l'utilisation de l'écorce de saule à 4 semaines alors que les AINS peuvent être utilisés au-delà, et cela en raison du manque d'étude clinique sur de longue durée. (85)

En 2013, une étude de 6 mois sur 436 patients atteint de douleurs dorsales et rhumatismales traités avec un extrait aqueux d'écorce de saule STW 33-1 (Proactiv®) a montré une très bonne tolérance. (86)

3. Interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses listées pour l'aspirine sont valables pour l'écorce de saule. (59) Les salicylates sont fortement liés aux protéines plasmatiques. La forte concentration de tanins présents peut interférer avec l'absorption d'autres produits. (63)

a) Médicaments de l'hémostase

Bien qu'aucune interaction avec les médicaments influençant le temps de coagulation n'ait été rapportée et que certaines études suggèrent que l'inhibition plaquettaire est moindre, les anti-agrégants plaquettaires et tout médicament qui prolonge le temps de saignement ne doivent pas être utilisés avec l'écorce de saule. (59,61,66)

b) Salicylés

En raison de présence de salicine, il faut rester prudent en cas d'association avec des salicylés ou autres anti-inflammatoires non stéroïdiens, de telles combinaisons peuvent augmenter le risque d'irritation gastrique. (59,63)

4. Etudes toxicologiques

Compte tenu de l'absence de plus de données de toxicité sur le saule, les précautions habituelles associées aux salicylates sont également applicables. L'ESCOP ne rapporte aucun effet toxique.

Un surdosage en acide acétylsalicylique se produit habituellement pour des taux sériques de 300 mg/l. Il faudrait ingérer plus de 50 g par jour de salicine pour atteindre un tel taux, ce qui est pratiquement impossible. (87)

Une dose létale 50 (DL 50) de 28 ml/kg est décrite pour un extrait hydro-alcoolique à 30 % d'écorce de saule. (63)

L'alcool et les barbituriques peuvent masquer les symptômes d'un surdosage en salicylate et peuvent accroître la toxicité. (59)

L'administration intra-gastrique d'extrait hydro-alcoolique d'écorce de saule (1,6 ml/kg) à des rats pendant 13 semaines n'a eu aucun effet sur la fonction rénale, les paramètres hématologiques, la fonction hépatique ou le taux de cholestérol. L'étude histologique du cerveau, du cœur, des poumons, des os, des reins, du foie, des organes reproducteurs, du tissu mammaire, de l'estomac ou des intestins ne montre aucune anomalie.

Administré à des rates et lapines, il n'a pas perturbé le cycle œstral, inhibé l'ovulation, ni la fertilité. Il n'a pas été tératogène. (61)

Chapitre V - Utilisations du saule

A. Utilisations thérapeutiques

1. Indications

a) Généralité

En France, la note explicative de l'Agence du médicament de 1998 admet qu'il est possible de revendiquer, pour l'écorce de tige de saule, les indications thérapeutiques suivantes (voie orale):

- traditionnellement utilisée dans les états fébriles et grippaux,
- traditionnellement utilisée comme antalgique (céphalées, douleurs dentaires),
- traditionnellement utilisée dans le traitement symptomatique des manifestations articulaires douloureuses mineures. Cette dernière indication est également autorisée pour les préparations destinées à un usage local. (57)

En Allemagne, la monographie établie par la Commission E précise que l'écorce de saule a des actions antipyrétiques, anti-inflammatoires et analgésiques. Elle peut être utilisée dans les affections fébriles, les douleurs rhumatismales et les céphalées. (88)

Au niveau européen, la monographie communautaire de l'EMA élaborée par l'HMPC (Committee on Herbal Medicinal Products) précise que l'usage d'un extrait hydro-alcoolique à 70 %, sec (8-14 :1) et quantifié en salicine (15% en moyenne), est bien établi dans le traitement symptomatique de courte durée de la douleur dorsale basse (moins de 4 semaines). Les autres formes (teinture, poudre, écorce, extrait fluide et extrait sec aqueux) ont des usages traditionnels contre la fièvre associée aux refroidissements, les céphalées et les douleurs articulaires mineures.(57,63)

L'ESCOP préconise l'écorce de saule dans les douleurs lombaires, le traitement symptomatique de l'arthrose légère et des douleurs rhumatismales.(81)

D'autres utilisations empiriques méritent d'être notées : atténuation des douleurs lors des dysménorrhées, activité antiseptique... (54) Les inflorescences (chatons) ont des propriétés antispasmodiques et sédatives. (89)

➤ Avis de l'EMA sur les essais cliniques

Certains essais cliniques présentent des lacunes telles qu'un petit nombre de patients, une courte durée de l'étude, des caractéristiques de bases légèrement différentes entre deux groupes, certaines études ouvertes et parfois l'accès à d'autres médicaments. De plus, les préparations d'écorce de saule ne sont pas toujours bien définies.

L'EMA conclut que l'écorce de saule est supérieure au placebo de manière dose dépendante dans le cadre de la lombalgie. Dans l'arthrose et la polyarthrite rhumatoïde, l'écorce de saule exerce une activité analgésique modérée.

L'EMA a retenu comme indication « le traitement à court terme de la lombalgie » chez les adultes et les personnes âgées avec une durée d'utilisation limitée à 4 semaines. Par prudence et manque de preuve clinique, ils ne retiennent pas en 2007 l'indication dans les douleurs articulaires mineures. (63)

b) Arthrose

En 2001, une étude randomisée en double aveugle contre placebo évalue l'efficacité d'un extrait standardisé d'écorce de saule dans le traitement de l'arthrose du genou et de la hanche. L'étude est menée pendant deux semaines chez 78 patients, 39 recevant le saule et 39 recevant un placebo. La dose journalière correspond à 240 mg de salicine, la limite supérieure recommandée par l'ESCAP. Le principal critère évalué est le score WOMAC (The Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) et l'évaluation quotidienne de la douleur par une EVA de la douleur et de la fonction physique. Le score WOMAC est l'index validé dans l'évaluation de l'arthrose des membres inférieurs, plus le score est important, plus l'arthrose a une répercussion fonctionnelle importante. L'utilisation complémentaire d'analgésiques, d'AINS ou de corticoïdes n'est pas permise pendant la durée de l'étude. Une différence statistiquement significative entre le saule et le placebo a été observée sur l'échelle WOMAC. Après deux semaines de traitement par l'écorce de saule, le score WOMAC a été réduit de 14 % alors que le groupe placebo a vu son score augmenter de 2 %. En comparaison, on observe une diminution de 19 % du score WOMAC avec 25 mg de diclofénac trois fois par jour pendant six jours et une réduction de 23 % avec 50 mg trois fois par jour pendant deux semaines. Il est conclu que l'extrait d'écorce de saule montre un effet antalgique modéré dans l'arthrose avec une bonne tolérance malgré la durée de l'essai trop court. (65)

L'EMA conclut à un effet antalgique modéré et souligne des lacunes dans l'étude tels que le nombre faible de patients, la brièveté de l'étude et les différences de score initial WOMAC dans les deux groupes. (63)

En 2008, l'étude de Beer et Wegener vise à étudier l'efficacité et la tolérance de l'extrait d'écorce de saule chez 139 patients atteints de gonarthrose et de coxarthrose par rapport aux thérapies conventionnelles constituées d'AINS. Il s'agit d'une étude observationnelle ouverte de six semaines. 90 patients ont reçu un extrait d'écorce de saule standardisé à 240 mg de salicine par jour, 41 un traitement conventionnel (du diclofénac, un coxib, de l'ibuprofène ou un oxicam) et 8 patients les deux. L'extrait d'écorce de saule a été jugé par un médecin comparable aux thérapies standards avec une amélioration des symptômes après 6 semaines de traitement. Cependant les effets du saule sont plus lents à apparaître mais il est mieux toléré. (90)

L'efficacité de l'écorce de saule (*Salix daphnoides*) dans l'arthrose de la hanche et du genou a également été étudiée chez 127 patients dans une étude randomisée, en double aveugle de 6 semaines. Les patients souffrant d'arthrose sont divisés en trois groupes : 43 personnes reçoivent un extrait d'écorce de saule de 240 mg en salicine par jour, 43 autres personnes reçoivent 100 mg de diclofénac par jour et 41 personnes un placebo. Le principal critère de jugement est l'indice WOMAC. L'indice WOMAC a diminué de 17 % dans le groupe de l'écorce de saule, de 47 % dans le groupe diclofénac et de 10 % dans le groupe placebo. La différence entre l'extrait d'écorce de saule et le placebo n'est pas statistiquement significative alors que la différence entre le diclofénac et le placebo est hautement significative. L'étude conclut que l'extrait d'écorce de saule ne montre aucune efficacité significative chez les patients souffrant d'arthrose. (91)

c) Arthrite

Sharma et al. ont étudié le potentiel de l'extrait hydro-alcoolique de *Salix nigra* comme agent anti-inflammatoire contre l'arthrite. L'administration de l'extrait de saule aux rats arthritiques améliore les résultats histologiques des articulations et le taux de médiateur de l'inflammation sont réduits (TNF- α , IL-1b, IL-6). (92)

d) Polyarthrite rhumatoïde

L'efficacité de l'écorce de saule (*Salix daphnoides*) dans la polyarthrite rhumatoïde a été étudiée chez 26 patients souffrant de cette maladie dans une étude randomisée en double aveugle. 13 patients ont reçu de l'écorce de saule correspondant à 240 mg de salicine par jour et 13 autres patients ont reçu un placebo. Le principal critère de jugement est le score d'évaluation de la douleur sur une EVA. La douleur est réduite de 15 % en moyenne dans le

groupe de l'écorce de saule et de 4 % dans le groupe placebo. Cependant la différence est statistiquement non significative, l'étude conclut donc que l'écorce de saule ne montre pas d'efficacité chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, malgré une légère amélioration constatée. (91)

e) Douleur lombaire

L'activité de l'écorce de saule sur les douleurs lombaires a été évaluée par Chrubasik et al. à trois reprises.

En 2000, Chrubasik et al. évaluent l'efficacité de l'écorce de saule (Assalix[®]) dans le traitement des lombalgies. L'étude est randomisée, menée en double aveugle versus placebo pendant quatre semaines sur 210 patients souffrant d'exacerbations de lombalgie chronique se traduisant par une douleur d'au moins cinq sur dix sur une échelle visuelle analogique (EVA). Les patients sont répartis en trois groupes de 70 recevant soit une dose journalière par voie orale correspondant à 120 mg ou 240 mg de salicine (Assalix[®]), soit un placebo. Seul le tramadol est accepté comme antalgique si besoin. Les résultats sont évalués selon le nombre de personnes sans douleurs et n'ayant pas utilisé le tramadol pendant au moins cinq jours la dernière semaine de traitement. 6 % des patients traités par le placebo n'ont pas éprouvé, après quatre semaines de traitement, de douleurs pendant au moins cinq jours de la semaine. Ils étaient 21 % dans le groupe traité par une dose d'extrait correspondant à 120 mg/j de salicine et 39 % chez ceux recevant une dose de 240 mg par jour. Un effet analgésique dose-dépendant est observé avec l'extrait d'écorce de saule. On observe une augmentation du nombre de répondeur dans le groupe à forte dose dès la première semaine, cette tendance continue pendant les quatre semaines. La faible incidence des effets indésirables observés dans cette étude et d'autres suggère le saule comme une alternative chez les patients ne pouvant tolérer les AINS. (67)

Dans une autre étude de surveillance post marketing, ouverte et non randomisée Chrubasik et al. évaluent l'efficacité de l'écorce de saule (Assalix[®]). Les patients souffrant d'exacerbation aiguë de lombalgie sont répartis en trois groupes : le premier de 115 personnes reçoit une dose quotidienne d'extrait d'écorce de saule correspondant à 120 mg de salicine, le deuxième groupe de 122 personnes reçoit 240 mg de salicine par jour et le troisième groupe «contrôle» de 224 patients reçoit un traitement conventionnel. Les patients ayant reçu le traitement conventionnel ont eu des périodes d'exacerbation de la douleur plus courte, mais la douleur était jugée plus intense selon l'indice d'Arhus et un score de la douleur. Après 4 semaines environ, 41 % des patients traités avec l'extrait à 240 mg de salicine par jour étaient sans douleur. Dans le groupe

traité avec l'extrait à 120 mg de salicine, 8 % était sans douleur et 18% dans le groupe du traitement conventionnel. (93) L'EMA indique la présence de nombreuses lacunes et biais dans la conception de l'étude. Les deux groupes de départ étaient légèrement différents avec un avantage pour l'écorce de saule. De plus les patients avaient accès à d'autres traitements conventionnels non comparables entre les groupes. (63)

En 2001, Chrubasik et al. comparent les effets d'un extrait d'écorce de saule (Assalix[®]) avec un anti-inflammatoire inhibiteur sélectif de la COX-2, le rofécoxib. Dans cette étude ouverte, randomisée, de quatre semaines, les 228 patients sont répartis aléatoirement en deux groupes de 114. Ils devaient présenter depuis au moins six mois des exacerbations aiguës de lombalgie. Le premier groupe a reçu une dose quotidienne d'écorce de saule équivalent à 240 mg de salicine et le deuxième 12,5 mg de rofécoxib. Les résultats sont évalués selon l'indice Arhus, et un score de la douleur. Tous les patients étaient libres d'utiliser d'autres médicaments si nécessaire. Environ 20 patients de chaque groupe étaient sans douleur après les quatre semaines de traitement. Environ 60 % des patients de chaque groupe ont bien répondu au traitement, jugeant une amélioration supérieure à 30 % du score de la douleur. Seulement quelques patients ont pris un autre traitement supplémentaire, environ 10% dans chaque groupe. L'incidence des événements indésirables était similaire dans les deux groupes. Devant les résultats équivalents de chaque groupe, ils concluent à l'absence de différence significative d'efficacité entre les deux traitements aux doses choisies. (94) Nous pouvons noter que cette étude n'a pas été réalisée en double aveugle. De plus, des différences entre les caractéristiques de base des deux groupes ont été notées. Le groupe traité par Assalix[®] est légèrement favorisé. D'autre part, le libre accès aux autres traitements ne facilite pas les conclusions sur l'efficacité de l'extrait de l'écorce de saule contre le rofécoxib. (63)

Une synthèse portant sur l'efficacité des produits naturels pour soulager les douleurs lombaires a été publiée en 2007 par Gagnier. Elle reprend deux études de Chrubasik pour conclure que le saule peut soulager les douleurs lombaires malgré des critères méthodologiques qualifiés de moyenne pour les deux études. (95)

f) Céphalée

Un essai clinique en double aveugle contre placebo impliquant 54 patients a évalué l'efficacité d'un médicament topique contenant de la salicine contre la migraine et les céphalées de tensions. En cas de céphalées, les patients sont invités à appliquer le médicament sous forme de roll-on, de mettre un masque de photoprotection et de se coucher. En outre, ils pouvaient

prendre leurs traitements habituels si nécessaire. Sept des vingt patients recevant le placebo ont déclaré que le roll-on et le masque ont aidé. Le groupe placebo évalue en moyenne le traitement à 4,31 sur une échelle de 0 à 10. 28 patients sur 34 recevant la salicine ont déclaré ce traitement efficace. Le groupe de la salicine a jugé le traitement à 7,42 sur une échelle de 0 à 10. La majorité des patients recevant de la salicine a déclaré que la salicine a diminué la durée de leurs maux de tête et réduit leurs besoins en médicaments allopathiques. (96)

2. Posologie

La posologie recommandée de l'écorce de saule varie selon les sources. La posologie est communément définie en fonction de la quantité de salicine présente dans la dose bien que l'activité de l'écorce de saule ne se justifie pas uniquement par sa simple teneur en salicine.

Du fait des variations de concentration en salicylates entre les différentes espèces de saules, un dosage en salicine doit être effectué. (63)

L'ESCORP recommande une dose journalière équivalente à 120 à 240 mg de salicine par jour, sans restriction de durée, sous forme d'extrait secs hydro-alcooliques ou aqueux, de teintures ou d'extraits liquides. (81)

L'EMA établit la dose journalière à 1572 mg d'extrait sec hydro-alcoolique à 70 % (8-14 :1), *per os*, soit environ 240 mg de salicine divisé en deux prises quotidiennes. (66)

La commission E Allemande définit une dose journalière plus faible de 60 à 120 mg de salicine. (88)

L'OMS s'appuie sur la monographie et la commission E et de l'EMA pour définir une dose orale quotidienne équivalente à 120-240 mg de salicine par jour en deux doses fractionnées. (61)

Nous pouvons noter que dans la majorité des études cliniques réalisées sur le saule, la posologie choisie était équivalente à de 240 mg de salicine par jour.

➤ Infusion

L'infusion se prépare avec deux à trois grammes de drogue grossièrement pulvérisée, finement coupée ou en poudre dans une tasse d'eau bouillante, infusée pendant cinq minutes, en raison d'une tasse trois à cinq fois par jour. (54,59)

En infusion, 55 à 100 % des salicylates sont solubilisés, mais cela dépend du degré de fragmentation de la drogue et de la température de l'eau. (54)

➤ Décoction

En décoction, cinq à dix grammes d'écorce de saule fractionnée sont placés dans respectivement ¼ à ½ litre d'eau froide puis portés à ébullition pendant 15 minutes. (97)

➤ Poudre d'écorce

Sous forme de poudre d'écorce, la posologie est de 260 à 500 mg, trois fois par jour. (66)

➤ Extrait fluide

La posologie de l'extrait fluide (1:1 dans 25 % d'alcool) est de un à trois millilitres, trois fois par jour. (59,66)

➤ Teinture

La posologie de la teinture (1:5) est de 15 à 24 ml par jour. (66)

➤ Extrait sec

La posologie de l'extrait sec aqueux (16-23 :1) est de 480 mg deux fois par jour ou de 600 mg deux fois par jour pour l'extrait sec aqueux (16-20 :1, 8-16 :1).

La dose quotidienne d'extrait sec hydro-alcoolique (8-14 :1) est de 1572 mg. (66) Dans son rapport, l'EMA ne retient que ce dernier comme bien établi dans les douleurs lombaires et définit les formes et posologie précédentes comme usage traditionnel.

3. Exemples de complément alimentaire disponible

L'écorce de tige et les feuilles de *Salix sp.* sont inscrites sur la liste A des plantes médicinales de la pharmacopée française révisée en 2005. La liste A regroupe les plantes médicinales utilisées traditionnellement. Elle s'oppose à la liste B des plantes médicinales utilisées traditionnellement en l'état ou sous forme de préparation dont les effets indésirables potentiels sont supérieurs au bénéfice thérapeutique attendu. (98)

➤ Arkofluides articulation bio[®], ampoules

- Indication : Confort, souplesse et mobilité articulaire.

- Composition : Extrait concentré de racine *Harpagophytum procumbens* et *Harpagophytum zeyheri* : 432 mg / Extrait concentré d'écorce de *Salix Alba* et *Salix Purpurea* : 132 mg / Extrait concentré de feuilles d'*Urtica dioica* : 132 mg / Extrait concentré de feuilles de *Ribes nigrum* : 85 mg.

- Posologie : 1 ampoule par jour (99)

➤ Arkogélules saule[®], gélules

- Composition : Extrait sec d'écorce de *Salix purpurea*, *S. daphnoides*, *S. fragilis* : 270 mg

- Posologie : 1 gélule matin, midi et soir (100)

➤ Doltac[®], gélules

- Indication : Inconfort articulaire, après un choc musculaire, en cas de forte sollicitation des articulations et des muscles

- Composition : Extrait sec d' *Harpagophytum procubens* : 240 mg / Extrait sec de *Salix alba* : 160 mg / Zinc : 10 mg / Cuivre : 1 mg

- Posologie : 1 gélule par jour (101)

➤ Phyostandard harpagophytum - saule[®], comprimés

- Composition : Extrait d' *Harpagophytum procubens* (racines) : 166 mg / Extrait de *Salix alba* et *Salix purpurea* (écorces) : 56 mg

- Posologie : 2 comprimés par jour pendant 15 jours, ou 4 à 6 comprimés par jour pendant 5 à 7 jours (102)

Les médicaments nommés « Feuille de saule » contre les cors, durillon ou verrue ne contiennent pas d'extrait de saule, ils sont composés d'acide salicylique.

B. Utilisations non thérapeutiques

1. L'osier

L'osier correspond à de jeunes tiges ou rameaux souples produits par certaines espèces de saules. Apprécié pour sa souplesse et sa solidité de ses tiges droites et peu ramifiées, il est notamment utilisé en vannerie, mais aussi pour l'aménagement de berges et de palissade. (103,104)

a) L'osiericulture

La culture de l'osier est appelée osiericulture ou saliciculture. Elle a progressivement remplacé la récolte sauvage de l'osier.

Différentes espèces du genre *Salix*, sont utilisées pour produire l'osier. On retrouve principalement *Salix alba*, *Salix americana*, *Salix purpurea*, *Salix triandra*, *Salix viminalis*, et *Salix fragilis*. Chaque espèce ou variété a des caractéristiques particulières et offre des teintes différentes allant du blanc crème au brun en passant par l'acajou ou même le noir. (104)

La méthode ancienne qui consistait à tailler l'arbre en têtard a disparu au profit d'une méthode par bouturage notamment dans les départements de l'Indre-et-Loire et de la Haute-Marne. Les boutures aussi appelées « tacots », prélevées sur des brins de la dernière récolte, sont plantées en ligne très serrées ce qui permet d'obtenir des tiges cherchant la lumière et donc plus longues et plus fines. L'osier est planté à la fin de l'hiver, début du printemps pour être récolté entre novembre et février, quand la sève est totalement descendue. Après la récolte, l'osier est trié et calibré pour être séché pour l'osier brut ou écorcé pour l'osier blanc.

b) Les différentes catégories d'osiers

Selon le temps de séchage et le traitement qui lui sera administré, l'osier pourra prendre divers aspects.

➤ L'osier vert

Il s'agit de tiges fraîchement coupées qui n'ont pas subi de processus de dessiccation. On l'utilise pour le palissage ou dans la création de cabanes vivantes.

➤ L'osier blanc

C'est un osier vert duquel on a enlevé l'écorce. Cet écorçage est appelé pelage, décortilage ou encore cirement. Pour faciliter la suppression de son écorce, il est récolté lors de la montée en sève, du printemps jusqu'au début de l'été.

➤ L'osier brut

Il s'agit d'un osier vert séché de manière naturelle durant 2 à 3 mois. On l'utilise en vannerie après trempage afin de lui redonner toute sa souplesse pour un tressage facile. Les diverses couleurs des écorces restent préservées.

➤ L'osier buff

Cet osier est une variante de l'osier brut. L'écorce est retirée après passage dans un bain d'eau bouillante. L'osier prend alors une couleur brun noisette très caractéristique. (104,105)

2. Applications écologiques

a) La phytoremédiation par le saule

Le terme phytoremédiation a été introduit en 1983 après la découverte de plantes hyperaccumulatrices capables d'extraire une forte quantité d'éléments-traces métalliques (ETM) présents dans le sol. La plante réduit la mobilité et la disponibilité des polluants dans le sol en maintenant les métaux au niveau des racines ou en les concentrant dans les parties aériennes. L'accumulation dans les sols des ETM (plomb, mercure, cadmium, chrome, cuivre, nickel, arsenic...) est notamment due aux activités humaines : engrais, lisiers, boues de stations d'épuration, activités industrielles...

Le saule est un candidat intéressant pour la phytoremédiation car il montre une bonne capacité à croître sur des sols contaminés par les ETM avec une bonne capacité d'adaptation à diverses conditions environnementales.

L'accumulation des ETM varie entre les espèces du genre *Salix* et selon les clones d'une même espèce. L'accumulation peut soit être limitée au niveau des racines, soit concerner les tiges et les feuilles. Les individus accumulant davantage au niveau aérien doivent être utilisés avec précaution dans la valorisation de la biomasse. Les clones de saules utilisés seront donc choisis selon les objectifs fixés.

Une plantation de saules, suivant les techniques de culture en taillis à très courte rotation, peut valoriser des sites contaminés aux métaux et ainsi permettre leurs réhabilitations. D'autre part, les plantes servent de support pour recréer un nouvel écosystème et sert de réservoir de biodiversité sur un site qui était dévalorisé par la pollution.

L'utilisation du saule pour la phytoremédiation peut aussi être utilisée sur les berges des cours d'eau non navigables grâce la capacité du saule à stabiliser les berges. (106,107)

b) Taillis à très courte rotation de saules

Les taillis à très courte rotation (TTCR) de saules sont des cultures pérennes destinées à la production de bois énergie. La récolte a lieu tous les 3 ans, d'où le qualificatif «très courte rotation». La culture reste en place pendant 20 à 25 ans.

Cette culture a été introduite en Suède après la crise du pétrole dans les années 70, en vue de remplacer les combustibles fossiles par de nouvelles sources d'énergie. La Suède compte aujourd'hui 16 000 ha de taillis de saule. En Europe, d'autre pays, tels que le Danemark, l'Angleterre, la Belgique ont également développé cette culture mais dans une moindre mesure et en mettant en avant la fonction épuratrice des taillis de saule pour le traitement tertiaire d'eaux usées ou l'épandage de boues d'épuration. En France le TTCR de saule se développe en Bretagne dans différent programmes d'expérimentations depuis 1998.

Les TTCR de saule représentent une des réponses possibles à la production de biomasse à des fins énergétiques. Outre la production d'énergie, il présente un certain nombre d'avantages tels que de limiter le ruissellement des eaux, piéger les nitrates, valoriser les boues de stations d'épuration et de protéger le périmètre de captage d'eau potable. (108)

Les plantations de saule s'effectuent à partir de bouture après un travail de recherche pour la sélection de l'hybride le plus adapté et résistant notamment à partir de *Salix viminalis*.

Les taillis à très courte rotation de saules sont principalement utilisés pour le chauffage collectif ou domestique privé avec des installations composées d'un silo de stockage des copeaux et d'une chaudière à alimentation automatique. Le bois de TTCR peut également être utilisé dans un gazogène pour la production d'un gaz pauvre, lui-même utilisé dans des moteurs à gaz pour la production de chaleur et d'électricité. (109)

Conclusion

Il est courant d'entendre que le saule est une source naturelle d'aspirine, cependant cela est erroné. Le saule, et plus particulièrement l'écorce de saule, contiennent des dérivés salicylés dont la salicine qui sera ensuite métabolisé en acide salicylique. L'aspirine est née grâce au progrès de la chimie permettant d'isoler la salicine de l'écorce, et plus tard la transformer en acide salicylique puis en acide acétylsalicylique.

Le saule est connu et utilisé depuis des milliers d'années comme anti-inflammatoire, anti-pyrétique et analgésique. Malgré sa longue histoire d'utilisation, relativement peu d'études humaines et animales ont été publiées pour confirmer ces propriétés. La majorité des études, datant des années 2000, porte sur les effets anti-inflammatoires de l'extrait d'écorce. Il est intéressant de noter que les extraits sont standardisés par rapport à la salicine, or la salicine ne serait pas seule à participer à l'action de l'écorce. En effet, d'autres constituants comme les flavonoïdes, les polyphénols, les tanins, les proanthocyanidines contribuent à l'effet global. Cela est d'autant plus probant que les doses administrées de salicine correspondent après métabolisation à une faible dose d'acide acétylsalicylique.

D'un point de vue clinique, les recherches portent en majorité sur les effets antalgiques de l'écorce de saule contre les douleurs articulaires et lombaires. Un faible nombre d'études s'intéressent aux emplois contre la fièvre et les céphalées. Les résultats montrent que le saule a une faible action antalgique contre les douleurs articulaires. Il prouve de meilleurs résultats dans les douleurs lombaires. L'extrait d'écorce de saule est bien toléré notamment au niveau digestif contrairement à certains AINS.

Il est intéressant en phytothérapie d'utiliser des combinaisons de plantes aux effets complémentaires. On pourra par exemple associer le saule à l'harpagophytum ou au cassis dans les douleurs articulaires. Allié à la paternelle, il soignera les céphalées. Dans les états grippaux et fiévreux il est intéressant de combiner le saule au sureau et à l'acérola.

Glossaire des termes botaniques (40,50)

Albumen : Tissus de réserve d'une graine, servant de nourriture à l'embryon.

Androcée : Ensemble des étamines d'une fleur.

Anémophile : Espèces végétales dont le pollen est transporté par le vent.

Anthère : Partie terminale d'une étamine, plus ou moins renflée, renfermant les grains de pollen.

Aperture : Zone de moindre résistance à la surface du grain de pollen par où germe le tube pollinique.

Bractée : Petite feuille modifiée ou écaille située à la base d'une fleur ou d'une inflorescence.

Caduque : Se dit d'un organe à durée de vie limitée (généralement inférieure à une année), se détachant spontanément à maturité après avoir rempli sa fonction.

Capsule : Fruit sec déhiscent s'ouvrant par plusieurs fentes longitudinales.

Carpelle : Élément de l'organe femelle de la fleur, contenant les ovules. Une fleur possède un ou plusieurs carpelles (libres ou soudés), dont l'ensemble constitue le pistil (gynécée).

Chaton : Inflorescence serrée de fleurs sessiles unisexuées, se détachant généralement en entier.

Corolle : Ensemble des pétales d'une fleur.

Cotylédon : Feuille embryonnaire contenue dans la graine, souvent charnue et chargée de réserves.

Cupule : Organe formé par la soudure de bractées ayant la forme d'une petite coupe écaillée ou épineuse, et entourant certains fruits en partie ou totalement.

Denticulée : Bordée de dents fines.

Dialypétale : Dont tous les pétales sont libres.

Dioïque : Se dit d'une plante à fleurs unisexuées, les mâles et les femelles situées sur des pieds différents.

Écaille : Petite lame foliacée, membraneuse (parfois charnue) et plus ou moins coriace, accompagnant ou protégeant certains organes (rhizome, pétioles, bourgeon).

Entomophile : Se dit des plantes dont la pollinisation se fait pas l'intermédiaire des insectes.

Étamine : Organe mâle d'une fleur, constitué d'un filet et d'une anthère.

Filet : Partie inférieure de l'étamine, supportant l'anthère.

Gamopétale : Se dit d'une corolle dont les pétales sont plus ou moins soudés entre eux.

Glabres : Dépourvu de poils.

Glaucous : De couleur vert bleuâtre.

Loculicide : Qualifie une capsule dont les valves s'ouvrent par des fentes allongées situées au milieu de la paroi de chaque carpelle.

Pédoncule : Support d'une fleur (ou d'un fruit) solitaire ou d'une inflorescence.

Périanthe : Ensemble des pièces florales constituant l'enveloppe d'une fleur. En général formé de la corolle et du calice, le périanthe peut aussi être constitué de l'ensemble des tépales, ou bien être absent.

Pétiole : Partie d'une feuille reliant le limbe à la tige qui la porte. « Queue » de la feuille.

Pistil : Ensemble des carpelles, libres ou soudés, constituant les organes femelles de la fleur, formé d'un ovaire, d'un ou plusieurs style(s) et d'un ou plusieurs stigmates(s).

Placentation pariétale : La placentation définit la position des ovules dans l'ovaire. Les plantes ayant une placentation pariétale ont un ovaire uniloculaire qui porte ses ovules sur la structure des carpelles.

Sépale : Pièces florales appartenant à l'enveloppe d'une fleur immédiatement extérieure à la corolle. L'ensemble des sépales forme le calice.

Sessile : Dépourvu d'attache. (Pétiole, pédoncule ou pédicelle)

Stigmate : Extrémité du style, souvent glanduleuse, réceptrice du pollen.

Stipule : Appendice foliacé ou épineux situé, en général en nombre pair, à la base du pétiole de la feuille.

Stomate : Ensemble de deux cellules réniformes riches en chlorophylle, ménageant entre elles une petite ouverture par laquelle s'effectuent les échanges gazeux de la plante.

Style : Partie rétrécie, plus ou moins longue, située entre l'ovaire et le(s) stigmate(s) de la fleur.

Supère : Se dit d'un ovaire situé entièrement au-dessus du périanthe, et donc masqué au centre de la fleur.

Tépale : Pièce du périanthe dont les pièces sont toutes semblables, sans distinction apparente de calice et corolle.

Tricolpé : Pollen à trois sillons.

Tricolporé : Pollen à trois sillons et pores.

Tube pollinique : Le tube pollinique est un tube émis par un grain de pollen après germination qui lui permet de conduire les gamètes mâles jusqu'à l'ovule.

Bibliographie

1. Mahdi JG, Mahdi AJ, Mahdi AJ, Bowen ID.

The historical analysis of aspirin discovery, its relation to the willow tree and antiproliferative and anticancer potential.
Cell Prolif. avr 2006;39(2):147-55.

2. Jack DB.

One hundred years of aspirin.
The Lancet. 9 août 1997;350(9075):437-9.

3. Wood EJ.

Aspirin: the remarkable story of a wonder drug.
Biochem Mol Biol Educ. 1 nov 2006;34(6):459-60.

4. Rainsford KD, éditeur.

Aspirin and related drugs.
London ; New York: Taylor & Francis; 2004. 770 p.

5. Bruzek O.

Pour l'aspirine.
1^{re} éd. 10001 Mots; 2014. 38 p.

6. Ange-Pierre L.

Histoire illustrée de la rhumatologie goutte, rhumatismes et rhumatisants.
Paris: R. Dacosta; 1984. 1 vol. (517 p.-XXIV f. de pl. en coul.).

7. Lafont O.

Du saule à l'aspirine.
Rev Hist Pharm. 2007;94(354):209-16.

8. Lévesque H, Lafont O.

L'aspirine à travers les siècles: Rappel historique.
Rev Médecine Interne. mars 2000;21, Supplement 1:S8-17.

9. Fournier P.

Le livre des plantes médicinales et vénéneuses de France - Volume 3.
P. Lechevalier; 1948. 636 p.

10. François PL, Emile LP.

L'Aspirine.
Paris: Ed. Marketing; 1991. 224 p.

11. Lévy S, Azoulay S.

Stories about the origin of quinquina and quinidine.
J Cardiovasc Electrophysiol. juill 1994;5(7):635-6.

- 12. Lémery N.**
Dictionnaire ou traité universel des drogues simples.
Dépens; 1716. 720 p.
- 13. François Joseph Cazin.**
Traité pratique et raisonné des plantes médicinales indigènes: avec un atlas de 200 planches lithographiées.
3^e éd. P. Asselin; 1868. 1189 p.
- 14. Frey A.**
Les plantes, mères des médicaments.
Pharma Information, Bâle; 1989.
- 15. François C.**
Histoire contemporaine des médicaments.
Paris: La Découverte; 2002. 415 p.
- 16. Brevet US350012 - Dresden - Google Brevets [Internet].** [cité 15 juill 2015].
Disponible sur: <https://www.google.com/patents/US350012#forward-citations>
- 17. Lafont O.**
Mise au point sur les publications relatives à la synthèse de l'acide acétylsalicylique.
Rev Hist Pharm. 1996;84(310):269-73.
- 18. Historique - Bayer France [Internet].** [cité 9 juill 2015].
Disponible sur: <https://www.bayer.fr/historique>
- 19. Sneader W.**
The discovery of aspirin: a reappraisal.
BMJ. 23 déc 2000;321(7276):1591-4.
- 20. Rinsema TJ.**
One hundred years of aspirin.
Med Hist. oct 1999;43(4):502-7.
- 21. Bachoffner P.**
Les deux « pharmaciens » à l'aube de l'« Aspirine » : Charles Gerhardt et Felix Hoffmann.
Rev Hist Pharm. 1997;85(316):411-4.
- 22. WHO - Model Lists of Essential Medicines [Internet].** [cité 17 juill 2015].
Disponible sur: <http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/>
- 23. L'aspirine - Région Rhône-Alpes [Internet].** [cité 9 juill 2015].
Disponible sur: <http://www.rhonealpes.fr/791-1-aspirine.htm>
- 24. L'Aspirine en France: un affrontement franco-allemand [Internet].** [cité 16 juill 2015].
Disponible sur: <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-00848459v2>
- 25. Fondation Bru : Une réussite exemplaire [Internet].** [cité 22 juill 2015].
Disponible sur: <http://www.fondation-bru.org/docteurs-bru/une-reussite-exemplaire.php>

26. Acide salicylique - Vidal.fr [Internet]. [cité 17 juill 2015].
Disponible sur: http://www.vidal.fr/substances/115/acide_salicylique/
27. **Vergne P, Bertin P, Trèves R.**
Aspirine, douleurs et inflammation.
Rev Médecine Interne. mars 2000;21, Supplement 1:S89-96.
28. Acide acétylsalicylique - Vidal.fr [Internet]. [cité 17 juill 2015].
Disponible sur: http://www.vidal.fr/substances/20/acide_acetylsalicylique/
29. **Ajrouché A, Estellat C, Roy C, Hajage D, Dalichampt M, Tubach F.**
ASPIK : étude de cohorte historique de l'effet préventif de l'aspirine à faible dose sur le risque de cancer.
Rev DÉpidémiologie Santé Publique. mai 2015;63, Supplement 2:S76-7.
30. **Spichiger R-E Savolainen, Vincent V, Figeat-Hug M, Jeanmonod D, Perret M.**
Botanique systématique des plantes à fleurs une approche phylogénétique nouvelle des angiospermes des régions tempérées et tropicales.
Lausanne: Presses polytechniques et universitaires romandes; 2004.
31. **Botineau M, Pelt J-M.**
Botanique systématique et appliquée des plantes à fleurs.
Paris: Éd. Tec & Doc; 2010.
32. Evolution des classifications botaniques: utilitaires, morphologiques, phylogéniques.
[Internet]. [cité 17 juill 2015]
Disponible sur: <http://www.enssib.fr/bibliotheque-numerique/documents/778-evolution-des-classifications-botaniques.pdf>
33. **Guillot G.**
La planète fleurs.
Versailles: Éd. Quae; 2010.
34. Fleurs de Franche-Comté [Internet]. [cité 9 sept 2015].
Disponible sur: <http://angiofc.free.fr/index.php>
35. **Dupont F, Guignard J-L, Pelt J-M.**
Botanique les familles de plantes.
Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2012.
36. Tela Botanica [Internet]. [cité 9 sept 2015].
Disponible sur: <http://www.tela-botanica.org/site:accueil>
37. **The Angiosperm Phylogeny Group.**
An update of the Angiosperm Phylogeny Group classification for the orders and families of flowering plants: APG II.
Bot J Linn Soc. 1 avr 2003;141(4):399-436.

- 38. The Angiosperm Phylogeny Group.**
An update of the Angiosperm Phylogeny Group classification for the orders and families of flowering plants: APG III.
Bot J Linn Soc. 1 oct 2009;161(2):105-21.
- 39. PalDat [Internet].** [cité 21 mars 2016].
Disponible sur: <https://www.paldat.org/>
- 40. Encyclopaedia Universalis (Firm).**
Dictionnaire de la botanique.
Paris: Encyclopaedia Universalis : Albin Michel; 1999. 1510 p.
- 41. Schauer T, Caspari C, Terrisse J.**
Guide Delachaux des plantes par la couleur 1150 fleurs, graminées, arbres et arbustes.
Paris: Delachaux et Niestlé; 2009.
- 42. Gehu-Franck J, Gehu J-M, Bournique C-P.**
Schémas de botanique systématique illustrée. Tome II, les plantes à fleurs et à fruits.
Paris: Faculté de pharmacie, Laboratoire de botanique; 1993.
- 43. Chadefaud, Emberger.**
Traite de botanique systématique - Tome 2.
Masson; 1960.
- 44. Fournier P.**
Les quatre flores de France: Corse comprise ; (générale, alpine, méditerranéenne, littorale).
Paris: Dunod; 2000. 1103 p.
- 45. Bouharmont J, Évrard C-M.**
Botanique systématique: une perspective phylogénétique.
Paris; Bruxelles: De Boeck université; 2002.
- 46. Flora Iberica. [Internet].** [cité 22 mars 2016].
Disponible sur: <http://www.floraiberica.es/>
- 47. Stevens.** Angiosperm Phylogeny Website [Internet]. [cité 15 sept 2015].
Disponible sur: <http://www.mobot.org/MOBOT/research/APweb/>
- 48. Jullien E, Jullien J, Cheissoux D.**
Guide écologique des arbres ornement, fruitier, forestier: exigences culturelles, maladies, ravageurs, protection biologique.
Paris: Sang de la terre : Eyrolles; 2009.
- 49. Génie végétal en rivière de montagne - Geni'Alp [Internet].** [cité 7 sept 2015].
Disponible sur: <http://ouvrage.geni-alp.org/>

- 50. Rameau J-C, Mansion D, Dumé G.**
Flore forestière française: guide écologique illustré.
Paris: Institut pour le développement forestier : Ministère de l'agriculture et de la forêt,
Direction de l'espace rural et de la forêt : Ecole nationale du génie rural, des eaux et des
forêts; 1989. 1 p.
- 51. Perrot E, Raymond R.**
Les plantes médicinales, tome 2.
Presses universitaires de France; 1974.
- 52. Jacamon M, Girardet P.**
Guide de dendrologie: arbres, arbustes, arbrisseaux des forêts françaises.
Nancy: E.N.G.R.E.D; 1987.
- 53. Alpha flore 6, Les arbres.**
Paris: Alpha; 1979.
- 54. Anton R, Bernard M, Wichtl M.**
Plantes thérapeutiques: tradition, pratique officinale, science et thérapeutique.
Paris : Cachan, France: Éditions Tech & Doc ; Éditions médicales internationales; 2003.
- 55. Kenstavičienė P, Nenortienė P, Kiliuviene G, Zevzikovas A, Lukosius A.**
Application of high-performance liquid chromatography for research of salicin in bark of
different varieties of Salix.
Med Kaunas Lith. 2009;45(8):644-51.
- 56. Pharmacopée Européenne, 8 ème édition, 2013.**
- 57. Bruneton J.**
Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales.
Paris; Cachan: Éd. Tec & doc ; Éd. médicales internationales; 2009.
- 58. Meier B, Sticher O, Julkunen-Tiitto R.**
Pharmaceutical aspects of the use of willows in herbal remedies.
Planta Med. déc 1988;54(6):559-60.
- 59. Medical Economics Company.**
PDR for herbal medicines.
Montvale, NJ: Medical Economics Co.; 2000.
- 60. Harbourne N, Marete E, Jacquier JC, O'Riordan D.**
Effect of drying methods on the phenolic constituents of meadowsweet (*Filipendula
ulmaria*) and willow (*Salix alba*).
LWT - Food Sci Technol. nov 2009;42(9):1468-73.
- 61. World Health Organization, éditeur.**
WHO monographs on selected medicinal plants.
Geneva: World Health Organization; 1999. 1 p.

- 62. Poblocka-Olech L, Krauze-Baranowska M.**
SPE-HPTLC of procyanidins from the barks of different species and clones of Salix.
J Pharm Biomed Anal. nov 2008;48(3):965-8.
- 63. EMA European Medicines Agency.**
Assessment report on salicis cortex (Willow bark) and herbal preparation thereof with well established use and traditional use. 2009.
- 64. Vlachojannis J, Magora F, Chrubasik S.**
Willow species and aspirin: different mechanism of actions. Phytother Res PTR. juill 2011;25(7):1102-4.
- 65. Schmid B, Lüdtke R, Selbmann H-K, Kötter I, Tschirdewahn B, Schaffner W, et al.**
Efficacy and tolerability of a standardized willow bark extract in patients with osteoarthritis: randomized placebo-controlled, double blind clinical trial.
Phytother Res. juin 2001;15(4):344-50.
- 66. EMA European Medicines Agency.**
Community herbal monograph on Salix, cortex. 2009.
- 67. Chrubasik S, Eisenberg E, Balan E, Weinberger T, Luzzati R, Conradt C.**
Treatment of low back pain exacerbations with willow bark extract: a randomized double-blind study.
Am J Med. juill 2000;109(1):9-14.
- 68. Weill B, Batteux F.**
Immunopathologie et réactions inflammatoires.
Bruxelles: De Boeck; 2003.
- 69. Silbernagl S, Lang F, Gay R, Rothenburger A, Duval D.**
Atlas de poche de physiopathologie.
Paris: Médecine sciences publications-Lavoisier; 2012.
- 70. Chiolero A, Würzner G, Burnier M.**
Selective inhibitors of type 2 cyclooxygenase: less renal effects than the classical non-steroidal anti-inflammatory agents.
Néphrologie. 2000;21(8):425-30.
- 71. Khayyal M, El-Ghazaly M, Abdallah D, Okpanyi S, Kelber O, Weiser D.**
Mechanisms Involved in the Anti-inflammatory Effect of a Standardized Willow Bark Extract.
Arzneimittelforschung. 23 déc 2011;55(11):677-87.
- 72. Bonaterra G, Kelber O, Weiser D, Metz J, Kinscherf R.**
In vitro anti-proliferative effects of the willow bark extract STW 33-I.
Arzneimittelforschung. 2 déc 2011;60(06):330-5.

- 73. Bonaterra GA, Heinrich EU, Kelber O, Weiser D, Metz J, Kinscherf R.**
Anti-inflammatory effects of the willow bark extract STW 33-I (Proaktiv®) in LPS-activated human monocytes and differentiated macrophages.
Phytomedicine. déc 2010;17(14):1106-13.
- 74. Fiebich BL, Chrubasik S.**
Effects of an ethanolic salix extract on the release of selected inflammatory mediators in vitro.
Phytomedicine Int J Phytother Phytopharm. févr 2004;11(2-3):135-8.
- 75. Nahrstedt A, Schmidt M, Jäggi R, Metz J, Khayyal MT.**
Willow bark extract: The contribution of polyphenols to the overall effect.
Wien Med Wochenschr. juill 2007;157(13-14):348-51.
- 76. Akao T, Yoshino T, Kobashi K, Hattori M.**
Evaluation of Salicin as an Antipyretic Prodrug that does not Cause Gastric Injury.
Planta Med. août 2002;68(8):714-8.
- 77. Krivoy N, Pavlotzky E, Chrubasik S, Eisenberg E, Brook G.**
Effect of Salicis Cortex Extract on Human Platelet Aggregation.
Planta Med. 2001;67(3):209-12.
- 78. Kong C-S, Kim K-H, Choi J-S, Kim J-E, Park C, Jeong J-W.**
Salicin, an Extract from White Willow Bark, Inhibits Angiogenesis by Blocking the ROS-ERK Pathways.
Phytother Res. août 2014;28(8):1246-51.
- 79. Hostanska K, Jürgenliemk G, Abel G, Nahrstedt A, Saller R.**
Willow bark extract (BNO1455) and its fractions suppress growth and induce apoptosis in human colon and lung cancer cells.
Cancer Detect Prev. janv 2007;31(2):129-39.
- 80. El-Shemy HA, Aboul-Enein AM, Aboul-Enein MI, Issa SI, Fujita K.**
The effect of willow leaf extracts on human leukemic cells in vitro.
J Biochem Mol Biol. 31 juill 2003;36(4):387-9.
- 81. European Scientific Cooperative on Phytotherapy.**
ESCOP monographs: the scientific foundation for herbal medicinal products.
Stuttgart: Thieme; 2003.
- 82. Schmid B, Kötter I, Heide L.**
Pharmacokinetics of salicin after oral administration of a standardised willow bark extract.
Eur J Clin Pharmacol. août 2001;57(5):387-91.
- 83. Shara M, Stohs SJ.**
Efficacy and Safety of White Willow Bark (*Salix alba*) Extracts.
Phytother Res PTR. août 2015;29(8):1112-6.

- 84. Boullata JI, McDonnell PJ, Oliva CD.**
Anaphylactic reaction to a dietary supplement containing willow bark.
Ann Pharmacother. juin 2003;37(6):832-5.
- 85. Vlachojannis C, Magora F, Chrubasik-Hausmann S.**
Pro and Contra Duration Restriction of Treatment with Willow Bark Extract.
Phytother Res. 1 janv 2014;28(1):148-9.
- 86. Uehleke B, Müller J, Stange R, Kelber O, Melzer J.**
Willow bark extract STW 33-I in the long-term treatment of outpatients with rheumatic pain mainly osteoarthritis or back pain.
Phytomedicine Int J Phytother Phytopharm. 15 août 2013;20(11):980-4.
- 87. EMA European Medicines Agency.**
Overview of comments received on « Community herbal monograph on salix cortex ». 2009.
- 88. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (Germany).**
The complete German Commission E monographs.
Blumenthal M, Busse WR, éditeurs. Austin, Texas : Boston: American Botanical Council ; Integrative Medicine Communications; 1998. 685 p.
- 89. Ollier C.**
Le conseil en phytothérapie.
Rueil-Malmaison: Éd. Pro-officina; 2011.
- 90. Beer A-M, Wegener T.**
Willow bark extract (Salicis cortex) for gonarthrosis and coxarthrosis--results of a cohort study with a control group.
Phytomedicine Int J Phytother Phytopharm. nov 2008;15(11):907-13.
- 91. Biegert C, Wagner I, Lüttke R, Kötter I, Lohmüller C, Günaydin I, et al.**
Efficacy and safety of willow bark extract in the treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: results of 2 randomized double-blind controlled trials.
J Rheumatol. 1 nov 2004;31(11):2121-30.
- 92. Sharma S, Sahu D, Das HR, Sharma D.**
Amelioration of collagen-induced arthritis by Salix nigra bark extract via suppression of pro-inflammatory cytokines and oxidative stress.
Food Chem Toxicol. déc 2011;49(12):3395-406.
- 93. Chrubasik S, Künzel O, Black A, Conradt C, Kerschbaumer F.**
Potential economic impact of using a proprietary willow bark extract in outpatient treatment of low back pain: an open non-randomized study.
Phytomedicine Int J Phytother Phytopharm. juill 2001;8(4):241-51.
- 94. Chrubasik S.**
Treatment of low back pain with a herbal or synthetic anti-rheumatic: a randomized controlled study. Willow bark extract for low back pain.
Rheumatology. 1 déc 2001;40(12):1388-93.

- 95. Gagnier JJ, van Tulder MW, Berman B, Bombardier C.**
Herbal medicine for low back pain: a Cochrane review.
Spine. 1 janv 2007;32(1):82-92.
- 96. Hyson MI.**
Anticephalgic photoprotective premedicated mask. A report of a successful double-blind placebo-controlled study of a new treatment for headaches with associated frontalis pain and photophobia.
Headache. juin 1998;38(6):475-7.
- 97. Jacques F, Jean-Marie P, Jean-Claude H.**
Les plantes qui nous soignent traditions et thérapeutique.
Rennes: Éditions Ouest-France; 2007. 1 Vol. (189 p.).
- 98. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet].**
[cité 24 févr 2016].
Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/>
- 99. Arkofluides articulations bio - Arkopharma [Internet]. [cité 26 déc 2015].**
Disponible sur: <http://www.arkofluides.fr/produits/articulations-bio-esr>
- 100. Arkogélules Saule - Arkopharma [Internet]. [cité 26 déc 2015].**
Disponible sur:
<http://www.arkopharma.fr/produits/complementsalimentaires/arkogelules-saule.html#.Vn7bbxXhDIU>
- 101. Doltac - Laboratoire Léro [Internet]. [cité 26 déc 2015].**
Disponible sur: <http://www.lero.fr/activ/doltac/>
- 102. Phytostandard - Complément alimentaire à base d'extraits d'harpagophytum et de saule [Internet]. [cité 26 déc 2015].**
Disponible sur: <http://www.commander-pileje.fr/phytostandard-d-harpagophytum-saule.html/>
- 103. Dictionnaire de français Larousse - Définitions : osier [Internet]. [cité 2 févr 2016].**
Disponible sur: <http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/osier/56684>
- 104. L'osier [Internet]. [cité 2 févr 2016].**
Disponible sur: <http://www.aujardin.info/fiches/osier.php>
- 105. Osier (matériau) [Internet]. [cité 2 févr 2016].**
Disponible sur:
[https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Osier_\(mat%C3%A9riau\)&oldid=117953961](https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Osier_(mat%C3%A9riau)&oldid=117953961)
- 106. Philippe D, Claude H, Roger P.**
Renaturation des berges de cours d'eau et phytoremédiation.
Presses Agronomiques de Gembloux; 2014. 157 p.

107. Evlard A.

Le potentiel du saule pour la phytostabilisation des sols pollués par les éléments-traces métalliques.

Université de Liège, Belgique; 2013

108. AILE - Le programme Life Environnement Wilwater [Internet]. [cité 8 févr 2016].

Disponible sur: <http://www.aile.asso.fr/index.php/cultures-energetiques/le-programme-life-environnement-wilwater/?lang=fr>

109. Leplus A, Nijskens P.

Le taillis à très courte rotation de saule. Guide de bonnes pratiques.

Valorisation de la Biomasse asbl; 2005.

Vu, le Président du jury,

Mr Pouchus Yves-François

Vu, le Directeur de thèse,

Mme SALLENAVE-NAMONT Claire

Vu, le Directeur de l'UFR,

Mme FERRE Virginie

Nom - Prénom : BOUSSONNIERE Julie

Titre de la thèse : Étude du genre *Salix*: de la découverte de l'aspirine aux utilisations actuelles de la drogue.

Résumé de la thèse :

Le saule est une plante médicinale utilisée dès l'Antiquité. Hippocrate, médecin grec, conseillait déjà une préparation à base de saule pour soulager les douleurs et les fièvres. C'est à partir de l'écorce de saule que fut isolée la salicine en 1829. Elle sera ensuite transformée en acide salicylique quelques années plus tard par Piria. L'acide acétylsalicylique sera synthétisé par Gerhardt, mais non identifié. C'est en reprenant ces travaux que Hoffman chimiste pour la société Bayer, va (re)découvrir cette molécule pour donner l'aspirine, marque déposée en 1899.

Les saules (*Salix sp.*), de la famille des salicacées, sont des arbres, arbustes ou arbrisseaux dioïques avec des inflorescences caractéristiques en chatons. Le genre *Salix* comprend une quantité importante d'espèces dont de nombreux hybrides rendant difficile leur identification.

L'écorce de saule avec son action anti-inflammatoire est utilisée en phytothérapie dans les douleurs lombaires et articulaires, les états fébriles ou les céphalées.

MOTS CLÉS

SAULE, *SALIX SP.*, SALICACÉES, SALICINE, ASPIRINE, ANTI-INFLAMMATOIRE

JURY

PRÉSIDENT : Mr POUCHUS Yves-François, Professeur de botanique et cryptogamie, Faculté de Pharmacie de Nantes

ASSESEURS : Mme SALLENAVE-NAMONT Claire, Maître de conférences de botanique et cryptogamie, Faculté de Pharmacie de Nantes

**Mme MALGARINI Gwenaëlle, Pharmacien
Boulevard de la vie, 85170 Belleville sur Vie**

Adresse de l'auteur : 4, le Moulin des Landes 85260 Saint André Treize Voies